

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE LIQUORGÄNGIGKEIT NEUER ANTIBIOTIKA
IM VERGLEICH ZUR LIQUORGÄNGIGKEIT
VON CHLORAMPHENICOL

von
Freyja Filipp
aus
Parsberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. W. Schiefer

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE LIQUORGÄNGIGKEIT NEUER ANTIBIOTIKA
IM VERGLEICH ZUR LIQUORGÄNGIGKEIT
VON CHLORAMPHENICOL

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Freyja Filipp
aus
Parsberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:

Prof. Dr. W. Kersten

Referent:

Prof. Dr. W. Schiefer

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 1980

Inhaltsverzeichnis:

Seite

I. EINLEITUNG.....	1
1. Problematik der Antibiotika-Therapie intrakranieller Infektionen.....	1
2. Anatomische, physiologische und biochemische Grundlagen der Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke.....	2
3. Eigenschaften der für die Untersuchung verwendeten Antibiotika.....	6
4. Literaturangaben über die Liquorgängigkeit der untersuchten Antibiotika.....	8
5. Zusammenfassung der Literaturangaben.....	17
II. UNTERSUCHUNGSMODELL.....	18
1. Versuchsplanung und Vorversuche.....	18
2. Versuchsanordnung.....	20
a) Vorbereitung und Narkose.....	20
b) Serumgewinnung.....	21
c) Liquorgewinnung.....	22
3. Auswertung.....	25
III. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN.....	27
1. Amoxicillinkonzentrationen in Serum und Liquor.....	27
2. Cefuroximkonzentrationen in Serum und Liquor.....	35
3. Chloramphenicolkonzentrationen in Serum und Liquor.....	42
IV. DISKUSSION.....	50
1. Höhe der im Liquor gemessenen Konzentrationen.....	50
2. Auswirkungen der Eliminationshalbwertszeit auf die Konzentration im Liquor.....	51
3. Einfluß von Probenecid auf den Konzentrationsverlauf im Serum.....	51
4. Höhe der erreichten Liquorspiegel im Vergleich zur Höhe der therapeutisch notwendigen Konzentration.....	52
5. Abhängigkeit der Liquorkonzentration vom Zeitpunkt der Probenentnahme.....	53
6. Übertragbarkeit von Ergebnissen tierexperimenteller Versuche auf den Menschen.....	55
7. Mögliche Ursachen für Fehler bei tierexperimentellen Versuchen.....	56
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	58
Literaturverzeichnis.....	

I. EINLEITUNG

1. Problematik der Antibiotika-Therapie intrakranieller Infektionen

Infektiöse Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Meningitis, Meningoencephalitis oder Hirnabszeß besaßen in der vorantibiotischen Ära eine sehr hohe Mortalität. So starben in der Zeit vor 1938 circa 90-100 % der an *Hämophilus influenzae*-Meningitis erkrankten Kinder (Schoenbach et al., 1952). Durch die Behandlung mit einem von Fothergill, Ward und Dingle (zitiert nach Schoenbach et al., 1952) entwickelten antibakteriellen Serum konnte eine etwas niedrigere Mortalität von 80 % erreicht werden. Doch erst die Einführung der Antibiotika in die Therapie hat die Prognose der intrakraniellen Infektionen entscheidend verbessert. Dadurch konnte z.B. die Mortalität operativ behandelter Hirnabszesse von 64 % (Davidoff, 1934) bzw. 62 % (Sachs, 1946) auf 25 % bzw. 33 % (Schiefer, 1958; Schiefer und Klinger, 1978) gesenkt werden.

Infektionen des Zentralnervensystems sind jedoch auch in der heutigen Zeit noch sehr ernst zu nehmende Erkrankungen. Trotz antibiotischer Therapie geben klinische Statistiken bei Meningitis durch Enterobakterien, vor allem im Neugeborenenalter, noch Letalitätsquoten von 50-75 % an (nach Rosin, 1976). Von der Meningitis geheilte Patienten behalten oft neurologische Defekte. Hinzu kommt das Problem einer zunehmenden Resistenzentwicklung der häufigsten Erreger dieser Erkrankungen (Tabelle 1) gegen die bisher vorwiegend eingesetzten Antibiotika Chloramphenicol, Penicillin und Ampicillin (Marten et al., 1976; Kuzemko und Walker, 1977; Richmond, 1977). Ziel dieser Untersuchung war es deshalb, zu prüfen, ob neue, gegen diese resistenten Bakterien wirksame Antibiotika therapeutisch ausreichende Konzentrationen im Liquor erzielen und daher auch zur Behandlung von Infektionen des Gehirns und seiner Hüllen eingesetzt werden können.

Tab. 1: Zusammenstellung der häufigsten Erreger von Hirnabszessen (nach Schiefer und Klinger, 1978) und bakteriellen Meningitiden (nach Rosin, 1976)

ERKRANKUNG:	HIRNABSZESS	BAKTERIELLE MENINGITIS
häufigste	1. Streptokokken	1. Meningokokken
Erreger:	2. Staphylokokken	2. Pneumokokken
	3. Bakteroides	3. H. influenzae

2. Anatomische, physiologische und biochemische Grundlagen der Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke

Im Jahre 1885 beobachtete Ehrlich, daß bestimmte Anilinfarbstoffe nach intravenöser Injektion alle Gewebe des Körpers anfärbten mit Ausnahme des Zentralnervensystems. Das Nervengewebe bleibt ungefärbt, weil der Farbstoff durch eine Barriere, die sogenannte Blut-Hirn-Schranke, zurückgehalten wird. Wasser, Kohlendioxid und Sauerstoff passieren diese Schranke frei, Elektrolyte (Kalium, Natrium und Chloride) nur in geringem Maße, Schwermetalle (Silbergranula, Arsen, Gold) und großmolekulare Stoffe gar nicht (Rohen, 1973). Neben der Blut-Hirn-Schranke unterscheidet man auch noch eine funktionelle Barriere an den Orten der Liquorbildung, die Blut-Liquor-Schranke genannt wird. Ihre Wirkung zeigt sich darin, daß manche Stoffe, z.B. ³²Phosphor, hauptsächlich über den Liquor und nur wenig direkt aus dem Blut in das Hirngewebe eindringen (Rohen, 1973). Das Gehirn nimmt also im Bezug auf die Stoffaustauschvorgänge gegenüber Substanzen mit einer bestimmten Molekülgröße und Beschaffenheit eine Sonderstellung ein.

Im folgenden soll kurz auf die anatomischen, physiologischen und biochemischen Gegebenheiten eingegangen werden, die zur Aufrechterhaltung dieses Schrankenphänomens beitragen.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung derjenigen Strukturen, die aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen als das anatomische Korrelat der Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke angesehen werden.



Abb. 1: Schematische Darstellung der am Aufbau der Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke beteiligten anatomischen Strukturen (nach Dhopeswarkar und Bawa, 1971).

Die Hirnkapillaren besitzen ein geschlossenes, nicht gefenstertes Endothel. Die Zellen liegen lückenlos aneinander indem ihre Grenzen sich überlappen. Eine zusätzliche Abdichtung erfolgt durch die sogenannten "Tight junctions". Das sind Zellverbindungen, die den Interzellularspalt durch Verschmelzung der benachbarten Zellmembranen verschließen. Sie sind eine der morphologischen Ursachen des Schrankeneffekts, da sie eine direkte Kommunikation des Blutmilieus mit dem Liquormilieu der Interzellularspalten des Hirngewebes verhindern (Leonhardt, 1977). Hinter dieser Endothelbarriere liegt die ebenfalls geschlossene Basalmembran, darauf folgt die Schicht der Perizyten, die von der Basallamina umscheidet sind. Ein weiterer Grund für die Schrankenwirkung ist die eigentümliche Anordnung der Gewebsschichten um die Hirnkapillaren. Im Gegensatz zu den anderen Organen fehlt hier der sonst übliche Saftspalt zwischen Kapillärwand und Parenchym. Die perivaskuläre Glia legt sich der Basalmembran, die Endothel und Perizyten umgibt, eng an (Leonhardt, 1977). Die Fortsätze dieser Gliazellen liegen so dicht aneinander, daß sie 90-99 % der Oberfläche bedecken. Auf diese Weise entsteht eine Gliagrenzmembran, die ebenfalls zu der Schrankenwirkung beitragen könnte (Dhopeswarkar und Bawa, 1971).

Daneben bewirken auch noch physiologische und biochemische Prozesse, daß bestimmte Substanzen die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen. Für

den Eintritt von Stoffen aus dem Blut in das Hirngewebe bzw. in den Liquor und ihre Entfernung aus diesen Kompartimenten sind folgende Transportmechanismen, dargestellt in Abbildung 2, verantwortlich:

1. Diffusion
2. "restricted diffusion"
3. druckabhängige Filtration
4. aktiver Transport

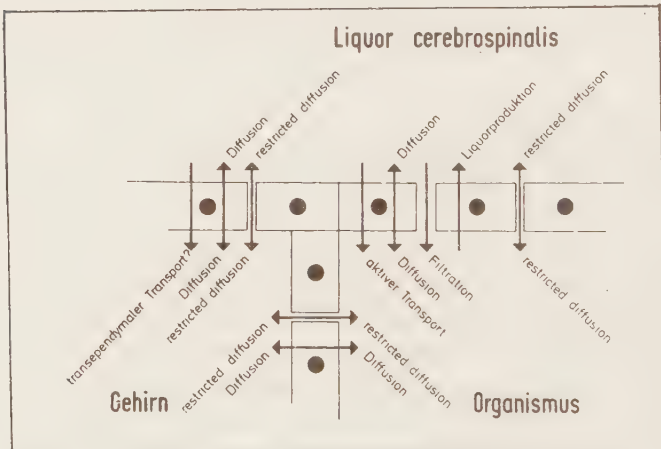


Abb. 2: Schematische Darstellung der Transportmechanismen körperfremder Substanzen zwischen Körperkapillaren, Liquor cerebrospinalis und Gehirn (nach Dettli, 1976).

Die Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke haben, wie viele biologische Membranen, Eigenschaften einer Lipidmembran. Demnach sollten nur lipophile Substanzen in Abhängigkeit von einem Konzentrationsunterschied in das Zentralnervensystem eindringen, da eine solche Membran für hydrophile Substanzen ein absolutes Hindernis wäre. Es hat sich jedoch gezeigt, daß auch lipophobe Stoffe, wenn auch in beschränktem Ausmaß, in den Liquor permeieren. Man stellt sich vor, daß ihr Transport durch wassergefüllte Poren in der Lipidschicht erfolgt, die eine Passage der hydrophilen Moleküle durch Umgehung der Lipidbarriere erlauben. Somit kann ein Konzentrationsunterschied zu einem beschränkten diffusiven Transport,

im englischen Schrifttum als "restricted diffusion" bezeichnet, führen.

Doch wird die Penetration der Blut-Hirn-Schranke durch lipophobe Stoffe und ihre Anreicherung im Hirngewebe durch mehrere Faktoren begrenzt:

Zum einen weisen die Durchmesser der Poren annähernd molekulare Ausmaße auf, wobei ihre Weite um einen mittleren Wert variiert. Daher ist die Diffusion lipophober Substanzen von der Molekülgröße der permeierenden Teilchen abhängig. Haben die Teilchen einen größeren Durchmesser als die Poren, so können sie die Membran nicht durchdringen.

Zum anderen besitzt die Blut-Hirn-Schranke im Vergleich zu den übrigen Organen nur sehr wenige Poren.

Auch führt der Durchtritt von Stoffen mittels "restricted diffusion" zu einem Verdünnungseffekt, da die Wassermoleküle rascher als die gelöste Substanz durch die engen Poren diffundieren.

Ein weiterer Verdünnungseffekt entsteht dadurch, daß der Liquor und die in ihm gelösten kleinmolekularen Substanzen durch aktive Filtration in die Hirnvenen abtransportiert werden. Das auf diese Weise in das venöse Blut abgegebene Liquorwasser wird ständig ersetzt, wobei pro Stunde bis zu 30 % des gesamten Liquorvolumens ausgetauscht werden. Auch dieser Verdünnungseffekt betrifft vor allem lipophobe Stoffe, die den Liquor nur durch wenige enge Poren erreichen, so daß die Invasionsgeschwindigkeit kaum größer oder sogar kleiner ist als die Umsatzgeschwindigkeit des Liquors (Dettli, 1976).

Für einige Stoffe gibt es im Zentralnervensystem spezifische aktive Transportmechanismen. Zum Beispiel wird im Hirngewebe, nicht aber in Leber oder Niere, γ -Aminobuttersäure aktiv kumuliert. Dieser Vorgang läßt sich durch Dinotrophenol hemmen. Es ist wahrscheinlich, daß diese sowohl qualitativ als auch quantitativ von den aktiven Transporten in anderen Organen abweichenden Prozesse zur Unterscheidung der Blut-Hirn-Schranke von anderen Permeabilitätsbarrieren im Körper beitragen (Dhopeshwarkar und Bawa, 1971). Außer durch die erwähnten Transportmechanismen wird der Durchtritt von Stoffen durch die Blut-Hirn-Schranke noch durch pH-Änderungen, Potentialdifferenzen, osmotische Vorgänge und Bindung an die Plasmaproteine (nur die frei gelöste Substanz kommt für die Diffusion in Frage) beeinflußt. Aufgrund dieser komplizierten und vielfältig hintereinandergeschalteten Mechanismen lassen die physikochemischen Eigenschaften eines Stoffes keine verallgemeinernde Aussage über seine Liquorgängigkeit zu. Es muß

daher für jedes Medikament, das zur Behandlung intrakranieller Infektionen eingesetzt werden soll, einzeln geprüft werden, ob bzw. in welchem Ausmaß es in der Lage ist, die Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke zu penetrieren. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die anatomischen, physiologischen und biochemischen Grundlagen des Schrankeneffekts bei Meningitis wegen einer erhöhten Permeabilität der entzündeten Membranen und einer Schädigung des aktiven Transportes zum Teil aufgehoben sind. Bei Hirnabszessen dagegen, wo die eingeschmolzene Entzündung von der Abszeßkapsel und dann von Hirngewebe umgeben ist, bleibt die Schrankenfunktion meistens intakt.

3. Eigenschaften der für die Untersuchung verwendeten Antibiotika

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Liquorgängigkeit der beiden neuen Antibiotika Amoxicillin und Cefuroxime sowie als Vergleichsmaßstab die Liquorgängigkeit des als Standardantibiotikum bei Meningitiden verwendeten Chloramphenicols an gesunden Kaninchen getestet.

Amoxicillin, eine Weiterentwicklung des Ampicillins, ist ein neues, halbsynthetisches Breitspektrumpenicillin. Es wird nach oraler Gabe ausgezeichnet resorbiert, kann aber auch parenteral verabreicht werden. Spektrum und Höhe der antibakteriellen Aktivität in vitro sind dem Ampicillin sehr ähnlich. In vivo dagegen zeigt Amoxicillin eine bessere Aktivität als Ampicillin. Dies wird nach neueren Untersuchungen (Rolinson, 1974) auf die baktericide Wirkung zurückgeführt, die schneller und vollständiger ist als die von Ampicillin. Aus diesem Grund und auch wegen seiner guten Wirksamkeit gegenüber Meningokokken, Pneumokokken und H. influenzae (von dem es bereits Ampicillin-resistente Stämme gibt) ist Amoxicillin von Interesse für die Behandlung der akuten bakteriellen Meningitis.

Bei Cefuroxime handelt es sich um ein neues, halbsynthetisches Cephalosporinantibiotikum zur parenteralen Anwendung. Es wird intravenös, wenn erforderlich auch intramuskulär verabreicht. Dabei erzielt es hohe und aufgrund seiner Halbwertszeit (durchschnittlich 1,4 h nach Norrby et al., 1977) lang anhaltende Serumspiegel. Die Eiweißbindung ist mit 33 % relativ niedrig (Foord, 1976). Cefuroxime besitzt eine ausgezeichnete Nierenverträglichkeit, es gehört zu den renal am besten tolerierten Cephalosporinen (Sack et al., 1977). Das ungewöhnlich breite antibakterielle

Spektrum dieses neuen Antibiotikums - es erfaßt auch bisher cephalosporinresistente Keime (Richmond, 1977) - beruht auf seiner hohen Stabilität gegenüber β -Lactamasen. Solche Enzyme, die den β -Lactamring der Penicilline und Cephalosporine hydrolytisch öffnen, werden in zunehmendem Maße von zahlreichen Bakterien gebildet und sind der Grund für ihre Resistenz gegenüber den bisher verwendeten Antibiotika. Viele dieser Erreger, z.B. penicillinasebildende Staphylokokken und Streptokokken oder Ampicillinresistente Stämme von *H. influenzae*, sind jedoch äußerst empfindlich für Cefuroxime (O'Callaghan et al., 1975). Da dieses Cephalosporin auch gegen Pneumokokken und Meningokokken sehr gut wirksam ist (Norrby et al., 1976), könnte es ein nützliches Antibiotikum zur Behandlung intrakranieller Infektionen sein. Voraussetzung wäre aber, daß es eine therapeutisch ausreichende Konzentration in Liquor erreicht. Untersuchungen über die Fähigkeit von Cefuroxime, die Blut-Liquor-Schranke zu durchdringen, gibt es bisher allerdings nur sehr wenige.

Dagegen ist die Pharmakokinetik von Chloramphenicol schon in zahlreichen Studien erforscht worden. Die Isolierung dieses ersten Breitspektrumantibiotikums erfolgte 1947 durch Ehrlich und Mitarbeiter aus *Streptomyces venezuelae*. Kurze Zeit danach fanden Carter und Mitarbeiter (1948) die gleiche Streptomycetenart in einer Bodenprobe von Urbana (Illinois). In der ersten Zeit nach der Entdeckung wurde Chloramphenicol biologisch gewonnen. Seit etwa 1950 ist jedoch nur noch das synthetische Präparat im Handel.

Chloramphenicol wirkt in therapeutischen Konzentrationen bakteriostatisch auf extra- und intrazellulär gelegene Erreger. Das Wirkungsspektrum umfaßt neben vielen grampositiven und gramnegativen Bakterien auch Actinomyceten, Spirochäten, Rickettsien und Chlamydien.

Die Anwendung von Chloramphenicol erfolgt vorwiegend oral, da es rasch und vollständig resorbiert wird. Die Halbwertszeit beträgt 3-5 h, die Eiweißbindung 50-60 % (Walter und Heilmeyer, 1975). Das Antibiotikum zeichnet sich durch eine außergewöhnlich gute Liquorgängigkeit aus. Wegen seiner potentiell toxischen Nebenwirkung auf das Knochenmark wurde seine Anwendung in der letzten Zeit stark eingeschränkt. Indikationen für Chloramphenicol sind vor allem:

1. Salmonelleninfektionen, insbesondere Typhus und Paratyphus
2. Schwere Infektionen mit empfindlichen Erregern, wenn andere, besser verträgliche Chemotherapeutika unwirksam oder kontraindiziert sind (z.B. in Fällen von *H. influenzae*-Meningitis und -Pneumonie bei

Ampicillinresistenz oder Penicillinallergie).

3. Bei schweren Infektionen mit unbekannten Erregern (z.B. ungeklärte Meningitiden).

(nach Forth, Henschler, Rummel; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie)

4. Literaturangaben über die Liquorgängigkeit der untersuchten Antibiotika

a) Angaben über Amoxicillin

J.C. Auvergnat untersuchte 1974 die Liquorgängigkeit von Amoxicillin bei 10 gesunden Hunden. Fünf Versuchstieren injizierte er 200 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht in 10 ml Aqua destillata innerhalb einer Minute. Die anderen fünf Hunde erhielten dieselbe Menge Antibiotikum in 120 ml isotoner Glucoselösung über eine Stunde infundiert. Blutproben, aus den Venen der Vorderbeine, und Liquorproben, aus einer während der ganzen Versuchsdauer in der Cisterna cerebellomedullaris liegenden Punktionsnadel, wurden kurz vor der Injektion des Antibiotikums sowie 1/2 h, 1 h, 2 h und 4 h nach Gabe des Medikaments entnommen. Hier interessieren besonders die innerhalb der ersten Stunde gewonnenen Durchschnittswerte. Sie sind aus Tabelle 2, die eine Übersicht über die von verschiedenen Autoren beschriebenen Liquorkonzentrationen von Amoxicillin zeigt, ersichtlich.

Tab. 2: Von verschiedenen Autoren im Liquor gemessene Amoxicillinkonzentrationen

AUTOREN	PROBANDEN	DOSIERUNG	LIQUORKON- ZENTRATION ($\mu\text{g/ml}$)	ÜBERTRITTSRATE (%)
AUVERGNAT 1974	10 gesunde Hunde	200mg/kg i.v. (Bolus)	0,4 (30')	1,7 %
			0,9 (60')	9,0 %
		200mg/kg als einst.Dauer- infusion	0,8 (30')	6,8 %
			1,7 (60')	5,0 %
CLUMEK et al. 1978	12 gesunde Erwachsene	33mg/kg i.v.	0,35 (1h)	1,1 %
			0,36 (2h)	3,6 %
			0,36 (4h)	21,0 %
KOSMIDIS et al. 1972	4 Patienten mit Virusmenin- gitis	1000mg p.o.	0,00	
STRAUSBAUGH et al. 1978	13 Patienten mit tub.Me- ningitis	1000mg p.o.	0,6 (2h)	7,4 %
		2000mg i.v.	16,2 (1,5h)	48,5 %
			11,1 (4h)	213,8 %

Bei schneller Injektion lag nach 30 Minuten die Serumkonzentration im Durchschnitt bei 23,4 $\mu\text{g/ml}$, nach einer Stunde bei 10,6 $\mu\text{g/ml}$. Die entsprechende Konzentration im Liquor betrug durchschnittlich 0,4 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 0,96 $\mu\text{g/ml}$. Daraus ergibt sich, daß die Liquorkonzentration nach 30 Minuten etwa 1,7 %, nach 60 Minuten 9 % der simultanen Serumkonzentration erreicht. Bei langsamer Infusion über eine Stunde lag die prozentuale Übertrittsrate nach 30 Minuten bei 6,8 %, nach 60 Minuten bei 5 % der simultanen Serumkonzentration.

N. Clumek und Mitarbeiter veröffentlichten 1978 die Ergebnisse einer Untersuchung über die Liquorgängigkeit von Amoxicillin bei nicht entzündeten Meningen. Zwölf gesunde Erwachsene, die sich freiwillig zur Verfügung stellten, erhielten 33 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht. Das Antibiotikum wurde in 100 ml gelöst und innerhalb von 30 Minuten mit konstanter Tropfgeschwindigkeit infundiert. Die zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten in Serum und Liquor gemessenen Amoxicillinkonzentrationen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tab. 3: Amoxicillinkonzentrationen in Serum und Liquor gesunder Erwachsener nach halbstündiger Dauerinfusion von 33 mg/kg Körpergewicht.

ZEIT	ZAHL D. VERSUCHSPERSONEN	LIQUOR (µg/ml)	MITTELW.	ZAHL D. VERSUCHSP.	SERUM (µg/ml)	MITTELW.
30'	0	0,00-0,00	0,00	14	56-115	84
60'	4	0,00-0,75	0,35	14	26-48	33
120'	4	0,35-0,37	0,36	14	5,4-14	10,2
240'	4	0,35-0,39	0,36	14	2,2-2,5	1,7

Berechnet man die Liquorkonzentration in Prozent der simultanen Serumkonzentration so ergibt sich nach einer Stunde eine Übertrittsrate von 1,1 %, nach zwei Stunden von 3,6 % und nach vier Stunden von 21 %.

Die Liquorgängigkeit von Amoxicillin bei leicht entzündeten Meningen untersuchten Kosmidis und Mitarbeiter 1972 bei 6 Patienten. Vier von ihnen hatten eine Virusmeningitis, bei einem bestand der Verdacht auf einen Hirnabszeß. Die Versuchspersonen bekamen eine bzw. zwei Stunden vor einer Lumbalpunktion jeweils 1000 mg p.o. Es konnte bei keinem der sechs Patienten Amoxicillin im Liquor nachgewiesen werden, auch nicht wenn die Meningen entzündet waren.

L.J. Strausbaugh und Mitarbeiter (1978) testeten die Liquorgängigkeit von Amoxicillin an 13 Patienten mit tuberkulöser Meningitis nach einer Dosis von 1 g per os bzw. 2 g intravenös. Nach der oralen Gabe von 1 g bewegten sich die Liquorkonzentrationen zwischen 0,1 µg/ml und 1,5 µg/ml (zwei Stunden nach der Einnahme). Eineinhalb und vier Stunden nach der Gabe von 2 g intravenös fanden sich Werte von 2,9-40 µg/ml bzw. 2,6-27 µg/ml. Die Durchschnittswerte der bei den einzelnen Patienten gemessenen Liquorkonzentrationen und der prozentualen Übertrittsraten in den Liquor sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

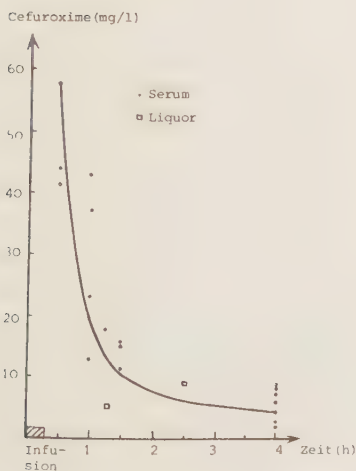
b) Angaben über Cefuroxime

D.P.J. Wilkinson und Mitarbeiter behandelten 1977 zwei Kinder jeweils mit 100 mg/kg Cefuroxime pro Tag und bestimmten bei ihnen die Cefuroximekonzentrationen im Serum und im Liquor. Im ersten Fall handelte es sich um ein 13 Wochen altes Baby mit Escherichia coli-Meningitis. Hier lag nach

der dritten Gabe die Liquorkonzentration bei 20 µg/ml. Bei einem zweiten Kind, das einen starken Hydrocephalus hatte, wurde am vierten Behandlungstag zweieinhalb Stunden nach einer intravenösen Gabe (eine Dosisangabe wurde nicht gemacht) eine Liquorkonzentration von 50,2 µg/ml gemessen. Am siebten Tag lag der Wert für die Liquorkonzentration bei 47,3 µg/ml drei Stunden nach der Medikation. Diese hohen Werte können nach Meinung der Autoren den abnormen Verhältnissen an der Blut-Liquor-Schranke bei Hydrocephalus zugeschrieben werden.

Ebenfalls 1977 untersuchten J.A. Kuzemko und S.R. Walker die Pharmakokinetik von Cefuroxime bei sechs Kindern mit bakterieller Meningitis. Die Kinder bekamen über einen Zeitraum von fünf Tagen alle vier Stunden 25 mg/kg Cefuroxime in einer zwanzigminütigen Dauerinfusion, zusammen mit Ampicillin, Chloramphenicol und Sulfamiden. Blutproben wurden in der Zeit zwischen einer halben und eineinhalb Stunden sowie vier Stunden nach Beginn der Infusion entnommen. Von zwei Kindern, bei denen eine Lumbalpunktion klinisch indiziert war, konnten auch Liquorproben gewonnen werden. Zur Konzentrationsbestimmung benützten Kuzemko und Walker die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie. Abbildung 3 zeigt eine graphische Darstellung der in Serum und Liquor gemessenen Cefuroximekonzentrationen.

Abb. 3: Serum- und Liquorkonzentration von Cefuroxime bei 6 Kindern mit bakterieller Meningitis (nach Kuzemko und Walker 1977)



Im ersten Fall lag die Liquorkonzentration eineinviertel Stunden nach Beginn der Infusion bei 4 µg/ml, im anderen Fall zweieinhalb Stunden nach Infusionsbeginn bei 9 µg/ml. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, lag der erste Liquorwert unter, der zweite Liquorwert über dem Wert der zur gleichen Zeit eingetragenen durchschnittlichen Serumkonzentration.

Norrby und Mitarbeiter untersuchten 1977 die Liquorgängigkeit von Cefuroxime an zwei erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningitis. Die verursachenden Erreger waren einmal Klebsiella und einmal *S. pneumoniae*. Bei dem Patienten mit Klebsiella-Meningitis waren während der gesamten Behandlung die Meningen stark entzündet. Abbildung 4 zeigt die bei diesem Patienten in Serum und Liquor gemessenen Cefuroximekonzentrationen. Die prozentuale Übertrittsrate in den Liquor betrug eine Stunde nach Gabe von 2 g Cefuroxime i.v. am zweiten Behandlungstag 15,6 %, am dritten Tag 28,5 % und am vierten Tag 38,5 %. Fünf Stunden nach Gabe der Dosis von 2 g lag dieser Wert am vierten Behandlungstag bei 179 %. Die Liquorkonzentration (17 µg/ml) war also zu diesem Zeitpunkt wesentlich höher als die Serumkonzentration (9,5 µg/ml).

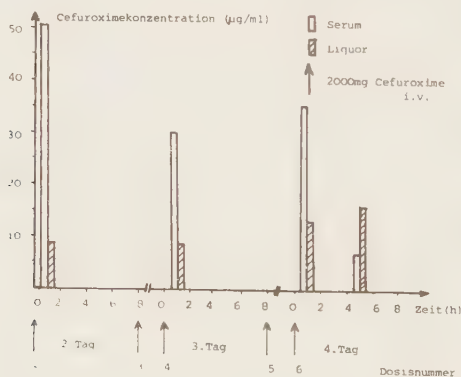


Abb. 4: Cefuroximekonzentrationen in Serum und Liquor bei einem Patienten mit Klebsiella-Meningitis nach Gabe von 2 g intravenös. (nach Norrby et al. 1977)

Im Gegensatz zu dem ersten Fall zeigte sich bei dem zweiten Patienten eine deutliche Besserung der Meningitis zwischen den beiden Tagen der Probenentnahme. Dementsprechend nahm die Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke ab und es wurde, wie aus Abbildung 5 ersichtlich, am ersten Behandlungstag eine höhere prozentuale Übertrittsrate (40 %) gefunden als am fünften Tag (14,2 %). Aus den Cefuroximekonzentrationen von fünf Stunden nach Gabe der ersten Dosis entnommenen Serum- und Liquorproben ließ sich eine Übertrittsrate von 100 % errechnen.

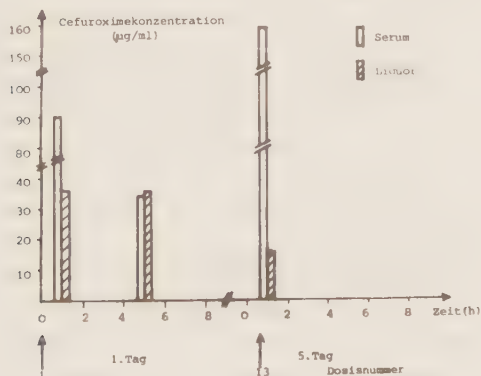


Abb. 5: Cefuroximekonzentrationen in Serum und Liquor bei einem Patienten mit Pneumokokken-Meningitis (eine Dosisangabe wurde nicht gemacht). (nach Norrby et al. 1977)

c) Angaben über Chloramphenicol

Untersuchungen der Liquorgängigkeit von Chloramphenicol wurden hauptsächlich in den Jahren zwischen 1949 und 1952 durchgeführt. Neue Ergebnisse erbrachte dann 1978 die Anwendung der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie zur Konzentrationsbestimmung von Antibiotika. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über einige Autoren, die sich mit der Liquorgängigkeit von Chloramphenicol befaßt haben und zeigt die von ihnen gemessenen Liquorkonzentrationen und prozentualen Übertrittsraten.

Tab. 4: Chloramphenicolkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis

AUTOREN	PROBANDEN	DOSIERUNG	LIQUORKONZEN- TRATION (µg/ml)	LIQUORKONZEN- TRATION IN % DER SIMULTANEN SERUMKONZENTRA- TION
ROSS et al. 1949	Kinder	keine Angaben	keine Angaben	30-50
SMADEL et al. 1949	3 Erwachsene ohne Meningi- tis	initial 4g oral, dann 250mg/3h oral	27 - 43	9-12-20
KELLY et al. 1951	3 Kinder ohne Meningitis	22mg/kg/8h oral	2,0-3,6-8,9	42-51-67
McCRUMB et al. 1951	5 Kinder mit bakt. Meningi- tis	initial 750mg oral, dann 250mg/4h oral plus 500mg/4h rektal	5-25	50
ROY et al. 1952	8 Kinder ohne Meningitis	50-68mg/kg oral	4,0 -10,3	25-42
	2 Kinder ohne Meningitis	72-88mg/kg/d i.m.	0-2,2	0-27
	5 Kinder ohne Meningitis	144-288mg/kg/d i.m.	3,4-9,9	18-27
SCHOEN- BACH et al. 1952	4 Kinder ohne Meningitis	2x50mg/kg/d i.m.	10-20	50
	12 Kinder mit bakterieller Meningitis	2x50mg/kg/d i.m.	10-20	50
HIENDL 1962	3 Kinder mit bakterieller Meningitis	75mg/kg i.v.	17,4-23,1	100
ROSIN et al. 1978	Kaninchen ohne Meningitis	hohe Anfangsdo- sis, dann Dauer- infusion über 4h	2,2	15,4

1949 berichteten Ross und Mitarbeiter, daß Chloramphenicol nach oraler Gabe im Liquor Konzentrationen zwischen 30 % und 50 % der simultanen Serumkonzentration erreiche. Sie machten keine Angaben über die verabreichte Dosis, die Untersuchungsmethode und die absolute Konzentration im Liquor.

Smadel und Mitarbeiter (zitiert nach Rosin) wiesen 1949 turbidimetrisch im Liquor von drei Patienten ohne Meningitis Chloramphenicolkonzentrationen von 9 µg/ml, 10 µg/ml und 20 µg/ml nach. Die entsprechenden Prozentsätze zu den Serumkonzentrationen betrugen 27 % und zweimal 43 %.

Kelly und Mitarbeiter untersuchten 1951 die Liquorgängigkeit von Chloramphenicol bei drei Kindern ohne Meningitis. Sie benutzten ein turbidimetrisches Untersuchungsverfahren wobei sie für die Ergebnisse im Serum eine Fehlerbreite von 0-42 %, für die Ergebnisse im Liquor eine von 0-60 % angaben. Die Kinder erhielten 22 mg/kg oral alle acht Stunden. Nach einigen Behandlungstagen wurden zwei Stunden nach Gabe der letzten Dosis simultan Serum- und Liquorproben entnommen. Die darin gemessenen Chloramphenicolkonzentrationen sowie die Liquorkonzentrationen in Prozent der simultanen Serumkonzentrationen sind in Tabelle 4 zu sehen. Aufgrund dieser Ergebnisse nahmen Kelly und Mitarbeiter für Chloramphenicol allgemein eine Liquorgängigkeit von 50 % an.

Mc Crumb und Mitarbeiter (1951) behandelten zwölf Kinder mit Haemophilus influenzae-Meningitis mit Chloramphenicol. Das Alter der Kinder lag zwischen fünf Monaten und fünf Jahren. Alle Patienten erhielten Chloramphenicol oral, initial 750 mg, danach 250 mg alle vier Stunden. Unter dieser Medikation erreichte die Serumkonzentration Werte von 5 µg/ml bis 50 µg/ml. Von fünf Kindern konnten Chloramphenicolkonzentrationen im Liquor bestimmt werden. Diese lagen zwischen 5 µg/ml und 25 µg/ml. Der Durchschnitt war 13,2 µg/ml und erreichte damit, wie die Autoren berichten, etwa die Hälfte der simultanen Serumkonzentration.

1952 führten Roy und Mitarbeiter eine ausführliche Studie der Liquorgängigkeit von Chloramphenicol an Kindern ohne Meningitis durch. Auch sie verwendeten ein turbidimetrisches Untersuchungsverfahren. Die Fehlerbreite lag zwischen 0 % und 18 % für wässrige Lösungen und zwischen 0 % und 30 % für Serum. Durch Inaktivierung der Seren (30 Minuten bei 56° C) konnten sie unspezifische Einflüsse auf das Wachstum ihres Testkeimes Shigella sonnei mindern. Die im Liquor gemessenen Konzentrationen von Chloramphenicol lagen im Durchschnitt bei circa 30 % der simultanen Serumkonzentration.

Ebenfalls 1952 bestimmten Schoenbach und Mitarbeiter die Konzentration von Chloramphenicol in Serum und Liquor von vier gesunden Kindern und von zwölf Kindern mit Haemophilus influenzae-Meningitis. Sie benutzten dazu einen Reihenverdünnungstest mit dem Verdünnungsfaktor zwei und

Klebsiella pneumoniae als Testkeim. Bei beiden Gruppen fanden sie Liquorkonzentrationen zwischen 10 µg/ml und 20 µg/ml, die Serumkonzentrationen zum gleichen Zeitpunkt lagen zwischen 20 µg/ml und 40 µg/ml. Hiendl untersuchte 1962 in ihrer Dissertation an 22 Patienten die Liquorpassage von Chloramphenicol bei entzündeten und nicht entzündeten Meningen. Die Konzentrationsbestimmungen erfolgten mittels Agardiffusionstest mit Papierplättchen, die mit Liquor- oder Vollblutproben getränkt wurden. Bei drei an einer eitrigen Meningitis erkrankten Kindern zeigten sich zehn Minuten nach einer intravenösen Injektion von 75 mg/kg Chloramphenicol Liquorspiegel von 17,4 µg/ml bis 19 µg/ml, nach zwanzig Minuten von 19,3 µg/ml bis 23,1 µg/ml. Gleichzeitige Serumspiegel wurden bei den Kindern aus technischen Gründen nicht bestimmt. Die prozentuale Übertrittsrate konnte deshalb nicht errechnet werden. In den Liquores von fünf Patienten ohne Meningitis war zehn Minuten nach der Gabe von 1 g Chloramphenicol i.v. nur bei einem Patienten ein Spiegel nachweisbar. Er betrug 4 µg/ml. Nach zwanzig Minuten lagen die Liquorkonzentrationen zwischen 5,8 µg/ml und 111,0 µg/ml, nach dreißig Minuten war keine Aktivität mehr festzustellen. Hiendl kam zu dem Schluß, daß bei Meningitis die Liquorspiegel "annähernd 100 % des Blutspiegels entsprechen".

Dagegen fanden Rosin und Mitarbeiter (1978) bei ihrer Untersuchung wesentlich niedrigere Übertrittsraten von Chloramphenicol in den Liquor. Sie verwendeten zur Bestimmung der Chloramphenicolkonzentrationen die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie. Diese erwies sich als eine sehr empfindliche und genaue Methode, wobei die Variationskoeffizienten bei Wiederholungsuntersuchungen zwischen 0,015 und 0,022 liegen. Nach ihren Untersuchungen am Kaninchen erreichen die Liquorkonzentrationen bei intakten Meningen im Verteilungsgleichgewicht nur circa 15 % der simultanen Serumkonzentrationen. Die im Schrifttum angegebene Liquorgängigkeit von 50 % konnten Rosin und Mitarbeiter selbst unter Entzündungsbedingungen in ihrem Modell der experimentellen Meningitis am Kaninchen nicht bestätigen.

Es bleibt abzuwarten, ob weitere Arbeiten mit der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie die niedrige Übertrittsrate von Chloramphenicol in den Liquor auch beim Menschen bestätigen.

5. Zusammenfassung der Literaturangaben

Amoxicillin erwies sich im Tierversuch mit gesunden Hunden, wobei Liquorkonzentrationen von 0,4 - 1,65 µg/ml gemessen wurden, als relativ gut liquorgängig. Beim Menschen dagegen scheint dieses Antibiotikum die Blut-Hirn-Schranke sowohl bei gesunden wie auch bei leicht entzündeten Meningen nur in geringem Ausmaß zu penetrieren. Lediglich bei Patienten mit stark entzündeten Meningen waren mit Durchschnittswerten zwischen 0,6 µg/ml und 16 µg/ml Amoxicillinkonzentrationen im Liquor nachweisbar, die deutlich über der minimalen Hemmkonzentration von Meningokokken, Pneumokokken und H. influenzae liegen.

Über die Liquorgängigkeit von Cefuroxime liegen bisher nur sehr wenige Angaben vor. Bei Patienten mit Meningitis wurden jedoch von mehreren Untersuchern im Liquor Cefuroximekonzentrationen von 4 µg/ml bis 50 µg/ml bestimmt. Diese Werte überschreiten die minimale Hemmkonzentration der für Cefuroxime empfindlichen Erreger mehrfach. Demnach würde sich dieses Cephalosporin zur Behandlung intrakranieller Infektionen sehr gut eignen.

Für das älteste Breitbandantibiotikum Chloramphenicol wird in der Literatur eine Liquorgängigkeit von ca. 50 % der simultanen Serumkonzentration angegeben. Die meisten dieser Bestimmungen erfolgten in den Jahren 1949 - 1952 turbidimetrisch. Diese Methode wird wegen ihrer Ungenauigkeit seit langem zur Konzentrationsbestimmung nicht mehr verwendet. Mittels Agardiffusionstest wurden von Hiendl 1962 zwar ebenso hohe Übertrittsraten gemessen, jedoch ist auch diese Bestimmung mit einer gewissen methodischen Fragwürdigkeit belastet. Andererseits gibt es zahlreiche klinische Studien, in denen sich Chloramphenicol eindeutig als nützliches Antibiotikum bei intrakraniellen Infektionen erwiesen hat. Untersuchungen in den letzten beiden Jahren unter Anwendung der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie ergaben für Chloramphenicol eine Übertrittsrate in den Liquor von ca. 15 %.

II. UNTERSUCHUNGSMODELL

1. Versuchsplanung und Vorversuche

Systematische Studien der Liquorgängigkeit von Medikamenten können bei Menschen aus ethischen Gründen wegen der dabei zum Teil mehrfach erforderlichen Liquorentnahmen nicht durchgeführt werden. Die Fähigkeit der von uns verwendeten Antibiotika, die Blut-Liquor-Schranke zu durchdringen, wurde daher im Tierexperiment erforscht. Aus zwei Gründen wählten wir dafür Kaninchen als Versuchstiere: Zum einen haben sie sich bei der Prüfung der Liquorgängigkeit verschiedener Antibiotika durch mehrere Untersucher (Lithander und Lithander, 1964; Rosin, 1976; Rosin et al., 1978), gut bewährt. Zum anderen ergeben sich dadurch Vergleichsmöglichkeiten mit der in der Literatur angegebenen Liquorgängigkeit anderer Antibiotika bei diesen Tieren.

Bei der antibiotischen Behandlung intrakranieller Infektionen ist es wichtig zu wissen, ob auch bei nicht entzündeten Meningen eine ausreichende Konzentration des verwendeten Medikaments im Liquor erhalten wird. Denn sowohl bei Hirnabszessen als auch im Ausheilungsstadium einer Meningitis ist die Funktion der Blut-Liquor-Schranke nur wenig oder gar nicht gestört. Würde zum Beispiel zur Therapie bei einer Meningitis ein Antibiotikum verwendet, dessen Konzentration im Liquor nach dem Rückgang der entzündlichen Veränderungen unter die minimale Hemmkonzentration der verursachenden Erreger fällt, so bestünde die Gefahr, daß sich ein Rezidiv entwickelt. In unserer Studie wurde deshalb die Liquorgängigkeit der Antibiotika an Versuchstieren mit gesunden Meningen getestet.

Um Richtlinien für die Wahl der Dosierung und des Zeitpunktes der Liquorentnahme zu erhalten, wurden zunächst Vorversuche an einzelnen Kaninchen durchgeführt. Die dabei im Liquor gemessenen Konzentrationen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tab. 5: Liquorkonzentrationen von Amoxicillin, Cefuroxime und Chloramphenicol nach Gabe verschiedener Dosen

Versuch	Antibiotikum	Dosis (mg/kg)	Zeitpunkt der Liquorentnahme (Minuten)	Liquorkonzentration (µg/ml)
V ₂ Am	Amoxicillin	6	60	0
P ₁ Am	Amoxicillin	6	60	0
L ₂ Am	Amoxicillin	200	60	0,5
L ₁ PAm	Amoxicillin	200	60	0,5
V ₁ Cf	Cefuroxime	70	30	0,3
P ₁ Cf	Cefuroxime	70	30	— +)
L ₁ Cf	Cefuroxime	200	60	0,1
L ₁ PCf	Cefuroxime	200	60	0,2
V ₁ C	Chloramphenicol	40	25	16,6
P ₁ C	Chloramphenicol	40	60	90
L ₁ C	Chloramphenicol	100	60	7,2
L ₁ PC	Chloramphenicol	100	70	16,8

+) Die gewonnene Liquormenge war für eine Bestimmung nicht ausreichend.

Aufgrund der durch diese Vorversuche gewonnenen Erkenntnisse wurde für die Untersuchung der Liquorgängigkeit von Amoxicillin und Cefuroxime die bei schweren Infektionen maximal empfohlene Dosierung von 200 mg/kg gewählt. Bei Chloramphenicol erwies sich die Normaldosis von 40 mg/kg als ausreichend, um meßbare Liquorspiegel zu erhalten. Nach 60 Minuten lag auch bei Gabe von 200 mg/kg die Konzentration von Amoxicillin im Liquor unterhalb der unteren Nachweisgrenze, die von Cefuroxime war zu diesem Zeitpunkt niedriger als der 30-Minutenwert. Daher wurde beschlossen, die Cisternalpunktion 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums durchzuführen.

Beim Kaninchen erfolgt die Ausscheidung der Antibiotika wegen des raschen Stoffwechsels sehr schnell. Durch Gabe von Probenecid, das die tubuläre Sekretion blockiert, läßt sich die Elimination einiger Pharmaka deutlich verzögern. Um zu ermitteln, ob dieser Effekt auch bei den zu untersuchenden Antibiotika auftritt, erhielten alle Versuchstiere zweimal dieselbe Dosis, einmal mit (an der Versuchsbezeichnung durch den Zusatz des Buchstaben P erkenntlich) und einmal ohne Vorbehandlung mit dieser Sub-

stanz für zwei Tage. Da ein Einfluß von Probenecid auf den Konzentrationsverlauf im Serum nicht sicher nachzuweisen bzw. auszuschließen war, wurde die wiederholte Gabe des Antibiotikums nach Vorbehandlung mit Probenecid auch bei der Durchführung der eigentlichen Untersuchungen beibehalten.

2. Versuchsanordnung

a) Vorbereitung und Narkose

Als Versuchstiere dienten Kaninchen verschiedener Rassen mit einem Gewicht zwischen 2,0 und 5,5 kg. Die Tiere wurden in einen Kunststoffkasten ("Pyrogen-testbox") gesetzt, in dem der Kopf fixiert werden konnte. Mit einem Angiocath Nr. 20 wurde anschließend eine Ohrvene punktiert und das daraus abfließende Blut in einem Reagenzglas aufgefangen, um einen Leerwert zur Kontrolle einer antibakteriellen Eigenaktivität des Serums bzw. zum Nachweis einer Kontamination der Blutprobe zu haben. Danach erhielt das Kaninchen zur Betäubung 1 ml Nembutal intravenös. Die Fortführung der Narkose erfolgte nach Bedarf durch weitere Gaben von Nembutal in Einzeldosen von 0,2 ml bis 0,4 ml über einen zwischengeschalteten Dreizehgehahn, nachdem eine Kochsalzinfusion angelegt worden war (Abb.6). Nun wurde die entsprechend dem Gewicht des Kaninchens benötigte Menge Antibiotikum gelöst und in den intravenösen Zugang injiziert.



Abb. 6: Das Versuchstier ruht in einer speziell für Kaninchen gebauten Pyrogenbox. Siehe Infusion am Ohr.

b). Serumgewinnung

Blutproben wurden 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Gabe des jeweiligen Antibiotikums entnommen. Für die mikrobiologische Untersuchung wurde mindestens 1 ml Serum benötigt. Deshalb mußten jeweils etwa 2 ml Blut gewonnen werden. Dabei wurden verschiedene Methoden ausprobiert:

Anfangs wurde versucht das Blut aus der Ohrvene zu aspirieren. Die Venen kollabierten jedoch, so daß kein Blut zu erhalten war. Bei der zweiten Methode wurde die A. femoralis freipräpariert und ein Angiocath Nr. 20 eingeführt. Dieser wurde für die Dauer des ganzen Versuchs dort belassen. Zur Blutentnahme konnte dann der Mandrin herausgezogen und das abfließende Blut in einem Reagenzglas aufgefangen werden. Diese Methode hatte den Nachteil, daß sie ziemlich viel Vorbereitungszeit beanspruchte. Als einfacher erwies sich, eine Ohrvene oder -arterie direkt mit einem Angiocath zu punktieren und das Blut abtropfen zu lassen (Abb. 7).

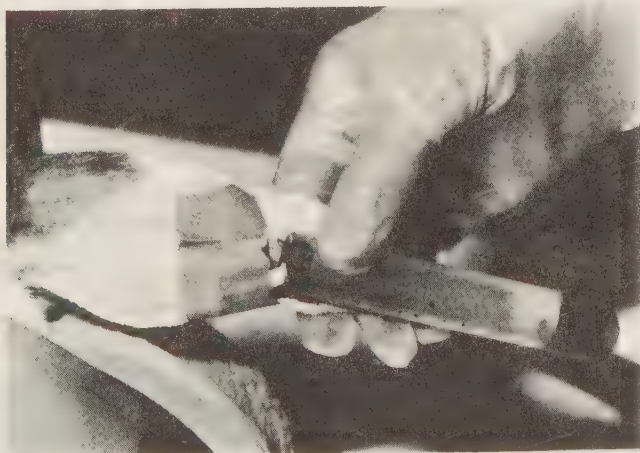


Abb. 7: Gewinnung der Blutprobe durch Abtropfen von Blut aus der Randvene des Ohres.

Durch Einreiben mit Tupfern, die zuvor mit Xylol getränkt wurden, konnte die Durchblutung gesteigert und so die Abtropfgeschwindigkeit erhöht werden. Wenn man die benötigte Blutmenge erhalten hatte, wurde der Zugang durch den zugehörigen Mandrin, den man vorher in Heparin getaucht

hatte, verschlossen bis zur nächsten Blutentnahme. Manchmal konnte zu einem Entnahmezeitpunkt auf diese Weise kein Blut gewonnen werden, weil z.B. die Arterie durch einen Spasmus verschlossen war oder ein Thrombus den Angiocath verstopfte. In diesem Fall bestand die Möglichkeit, den Infusionsschlauch abzunehmen. Meist tropfte dann aus der Infusionskanüle eine ausreichende Menge Blut ab. Dabei mußten die ersten, durch die Infusionsflüssigkeit verdünnten Tropfen verworfen werden. Falls die erforderliche Blutmenge nicht zu erhalten war, mußte gelegentlich eine Direktpunktion des Herzens durchgeführt werden.

c) Liguorgewinnung

Um Liquor zu gewinnen, mußte zunächst die Narkose vertieft werden. Zu diesem Zweck bekam das Kaninchen etwa 1 ml Ketanest i.v., da dieses Narkotikum den Liquordruck erhöht.

Nun wurden die Haare am Hinterkopf im Bereich zwischen den Ohren bis hinunter zur mittleren Halswirbelsäule abgezupft. Nach Desinfektion mit Kodan legte man in der Mitte zwischen den Ohren einen 2 bis 3 cm langen Hautschnitt in Längsrichtung an. Dann wurde ein Sperrer eingesetzt und mit Schere und Pinzette weiter präpariert bis die Raphe, an der die Halsmuskeln ansetzen, freilag (Abb. 8). Dadurch konnte die Mittellinie sicher identifiziert werden.



Abb. 8: Zur Punktion der Zisterna cerebellomedullaris wird die Haut inzidiert um die Raphe der Nackenmuskulatur und so die Mittellinie darzustellen.

Die Punktion erfolgte 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums. Mit einer Kanüle der Größe 1 wurde in der Medianlinie genau unterhalb der squama occipitalis in die membrana atlantooccipitalis eingestochen. Nach Durchstoßen der Dura wurde eine Spritze aufgesetzt und aus der Cisterna cerebellomedullaris bis zu 1 ml Liquor langsam aspiriert (Abb.9 und 10).

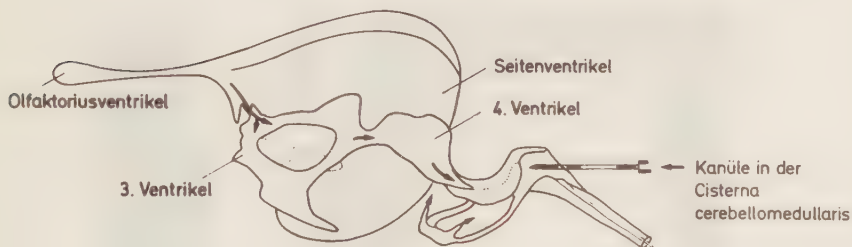


Abb. 9: Schematische Darstellung des Ventrikelsystems (Nach Schwarzberg et al., 1971)



Abb. 10: Wenn die Spitze der Kanüle die Membrana atlantooccipitalis durchdrungen hat, kann bis zu 1 ml Liquor aspiriert werden.

Die Cisternalpunktion beim Kaninchen ist eine schwierige Methode, die viel Übung verlangt. Wenn es nicht gelang genau in der Mitte einzugehen, etwa weil das Kaninchen sich bewegte, durchstach die Punktionskanüle die großen, neben der Cisterna liegenden Venen. Der gewonnene Liquor war dann meist so blutig, daß man ihn nicht für den Versuch verwenden konnte. Nach Beendigung der Punktion wurde die Hautwunde mit Michelklammern verschlossen (Abb. 11).



Abb. 11: Nach der Cisternalpunktion wird die Hautwunde mit Clips verschlossen.

Nach der letzten Blutentnahme wurden die Angiocathnadeln aus den Ohrvenen entfernt und diese komprimiert bis kein Blut mehr austrat. Die Röhrchen mit den Blutproben wurden zentrifugiert und das überstehende Serum in neue Röhrchen abgegossen bzw. abpipetiert. Ebenso wurde mit dem Liquor verfahren, wenn er leicht rosa gefärbt war. Stärker blutiger Liquor wurde nicht verwendet wegen der Verfälschung der Werte durch Serum- und Erythrozytenbeimengung. Gleich nach der Zentrifugation wurde das Probematerial bei minus 24° C tiefgefroren und erst zur Bestimmung des Antibiotikumsgehaltes wieder aufgetaut.

3. Auswertung

Die Konzentrationsbestimmung der Antibiotika erfolgte im Agardiffusionstest unter Verwendung der Lochplattenmethode (nach Wallhäuser, 1967). Dabei wird die unbekannte Konzentration eines Antibiotikums ermittelt, indem man die zu untersuchende Probe sowie verschiedene bekannte Konzentrationen des Antibiotikums (Standard) gegen einen empfindlichen Bakterienstamm testet. Der Teststamm wird, je nach Konzentration des Antibiotikums, in unterschiedlichem Ausmaß im Wachstum gehemmt (Abb. 12). Nun wird eine Kurve erstellt, indem die Hemmhofdurchmesser der Standardproben gegen die jeweils enthaltenen, bekannten Konzentrationen aufgetragen werden. Entsprechend der Größe des Hemmhofs der Probe läßt sich dann die Höhe der in ihr enthaltenen Antibiotikumkonzentration ablesen.

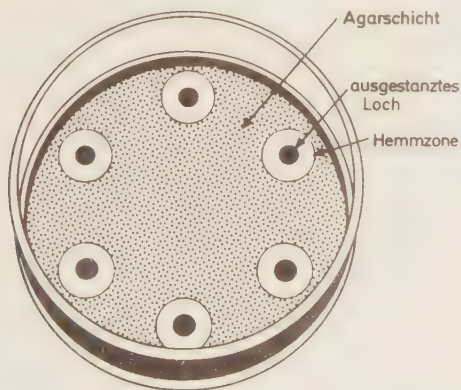


Abb. 12: Agardiffusionstest. In den mit einem Teststamm bewachsenen Agar wurden Löcher gestanzt, in die die zu untersuchende Flüssigkeit eingegeben wird. Das in der Probe enthaltene Antibiotikum diffundiert in den Agar und tötet die Bakterienkolonien entsprechend seiner Konzentration ab.

Die Konzentrationsbestimmungen der untersuchten Antibiotika wurden im Institut für klinische Mikrobiologie und Infektionshygiene der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt. Ich darf an dieser Stelle dem Vorstand,

Herrn Prof. Dr. Knapp und seinen Mitarbeitern Frau Dipl.-Mikrobiologin
Andrlova, Herrn Dr. Boltze, Herrn Priv. Doz. Dr. Weber und Frau Lembke
meinen großen Dank aussprechen.

III. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

1. Amoxicillinkonzentrationen in Serum und Liquor

A) Versuche ohne vorherige Gabe von Probenecid

Um die Liquorgängigkeit von Amoxicillin zu untersuchen erhielten acht gesunde Kaninchen jeweils 200 mg/kg Amoxicillin. Das Antibiotikum wurde in 1 ml Aqua destillata pro 200 mg gelöst und in eine Ohrvene injiziert. Die resultierenden Amoxicillinkonzentrationen in Serum und Liquor bei vier Kaninchen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Bei den übrigen Versuchstieren war der Liquor so blutig, daß eine Auswertung nicht vorgenommen wurde.

Tab. 6: Amoxicillinkonzentrationen in Serum und Liquor gesunder Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht.

VERSUCH	AMOXICILLINKONZENTRATION IN µg/ml						
	a) im Serum nach					b) im Liquor nach	
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	30'
V ₃ Am ₂	442,4	325,0	191,8	81,56	30,07	16,91	0,48
V ₃ Am ₄	634,5	413,5	175,0	54,75	52,3	23,3	1,13
V ₃ Am ₅	596,25	361,5	231,9	124,75	55,0	34,0	0,79
V ₃ Am ₈	471,75	313,25	198,0	38,83	18,71	15,08	1,17
Mittelwert	536,2	353,3	199,2	75,0	39,0	22,3	0,89

a) Konzentrationsverlauf im Serum

In Abbildung 13 sind die Konzentrationsverläufe im Serum einzeln eingezeichnet. Die Kurven verlaufen in der halblogarithmischen Darstellung, abgesehen von einigen Abweichungen, die möglicherweise durch methodische Fehler bedingt sind, als Geraden. Demnach erfolgt die Elimination von Amoxicillin, wie die der meisten Wirkstoffe nach intravenöser Injektion, einer Kinetik erster Ordnung. Sie wird durch folgende Gleichung ausgedrückt: $-\frac{dc}{dt} = k_2 \cdot c$. Die Integration dieser Differentialgleichung ergibt

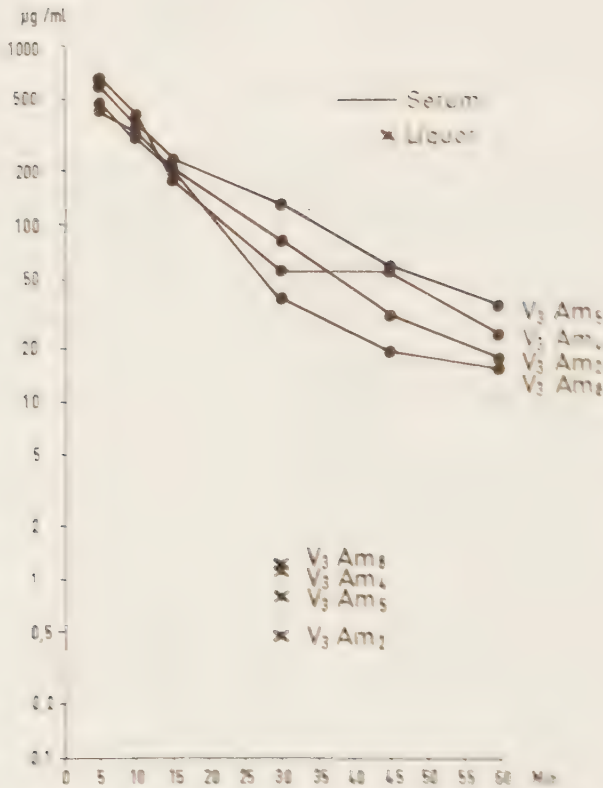


Abb. 13: Konzentrationsverläufe von Amoxicillin im Serum bei gesunden Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht. Im unteren Teil der Abbildung die Liquorkonzentration 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums.

die Beziehung $c_t = c_0 \cdot e^{-k_2 t}$. Logarithmiert man diese Gleichung, so erhält man ein einfaches lineares Regressionsproblem zur Bestimmung der Parameter c_0 (= fiktive Anfangskonzentration) und k_2 (= Eliminationskonstante). Nach diesen mathematischen Beziehungen wurde für jedes Kaninchen aus den zu den einzelnen Zeitpunkten gemessenen Serumkonzentrationen die Eliminationskonstante k_2 ermittelt. Ist k_2 bekannt, so läßt

sich die Eliminationshalbwertszeit aus der oben genannten Eliminationsgleichung errechnen:

$$c_{t50} = \frac{1}{2} c_0$$

$$\frac{1}{2} c_0 = c_0 \cdot e^{-k_2 t_{50\%}}$$

Daraus resultiert durch Kürzung von c_0 :

$$e^{-k_2 t_{50\%}} = \frac{1}{2}$$

Durch logarithmieren erhält man:

$$-k_2 t_{50\%} = \ln \frac{1}{2} \quad \text{und} \quad t_{50\%} = -\frac{\ln \frac{1}{2}}{k_2}$$

In Tabelle 7 sind die Eliminationshalbwertszeiten für Amoxicillin bei den einzelnen Kaninchen zu sehen. Der Mittelwert der individuellen Eliminationshalbwertszeiten beträgt 11,9 Minuten. Die Halbwertszeit von Amoxicillin beim Kaninchen ist also etwa halb so lang wie die Amoxicillinhalbwertszeit beim Menschen, die nach intravenöser Gabe etwa bei 20 Minuten liegt (Spyker et al., 1977).

VERSUCH	ELIMINATIONSHALBWERTZEIT
V_{3Am_2}	11,4 Minuten
V_{3Am_4}	12,1 Minuten
V_{3Am_5}	13,71 Minuten
V_{3Am_8}	10,39 Minuten
Mittelwert:	11,9 Minuten

Tab. 7: Eliminationshalbwertszeiten von Amoxicillin bei gesunden Kaninchen nach Gabe von 200 mg/kg intravenös.

b) Permeation in den Liquor

Die Konzentration von Amoxicillin im Liquor ergab 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums Werte zwischen 0,48 µg/ml und 1,17 µg/ml. Der Mittelwert war 0,89 µg/ml. Aus der Liquorkonzentration und der zum gleichen Zeitpunkt gemessenen Serumkonzentration läßt sich, wie in Tabelle 8 dargestellt, die prozentuale Übertrittsrate von Amoxicillin in den Liquor berechnen. Sie liegt im Mittel bei 1,57 %.

Tab. 8: Prozentuale Übertrittsrate von Amoxicillin in den Liquor gesunder Kaninchen 30 Minuten nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg.

VERSUCH	AMOXICILLINKONZENTRATION IN µg/ml		
	Serum (µg/ml)	Liquor (µg/ml)	% der simultanen Serumkonzentration
V ₃ Am ₂	81,56	0,48	0,59
V ₃ Am ₄	54,75	1,13	2,1
V ₃ Am ₅	124,75	0,79	0,6
V ₃ Am ₈	38,83	1,17	3,0
Mittelwert	75,0	0,89	1,57

B) Versuche mit Probenecid

Um herauszufinden, ob durch Gabe von Probenecid eine Verzögerung der Ausscheidung von Amoxicillin und dadurch eine Erhöhung der Serumkonzentration bewirkt werden kann, erhielten dieselben Kaninchen einige Wochen später wieder 200 mg/kg Amoxicillin i.v. An den beiden dem Versuch vorausgehenden Tagen bekamen die Tiere diesmal jeweils 1,5 g Probenecid oral. Die Konzentrationen von Amoxicillin in Serum und Liquor bei diesen Versuchen sind in Tabelle 9 zusammengefaßt. Bei den Versuchen P₃Am₂, P₃Am₅ und P₃Am₈ war die erhaltene Liquormenge für eine Konzentrationsbestimmung nicht ausreichend.

Tab. 9: Amoxicillinkonzentrationen in Serum und Liquor gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg.

VERSUCH	AMOXICILLINKONZENTRATIONEN IN $\mu\text{g/ml}$						
	a) in Serum nach					b) im Liquor nach	
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	30'
P ₃ Am ₂	327,0	231,3	154,3	43,5	28,8	12,6	-
P ₃ Am ₄	515,3			196,3	66,0	40,0	1,27
P ₃ Am ₅	121,0	40,0	36,2	19,4	6,1	4,1	-
P ₃ Am ₆	360,8	220,0	193,3	78,2	47,6	39,7	0,47
P ₃ Am ₇	219,5	103,5	84,8	9,0	6,7	6,7	0,1
P ₃ Am ₈	366,9	291,3	256,8	52,3	38,1	24,5	-
Mittelwert	318,4	177,2	145,1	66,5	32,2	21,2	0,6

a) Konzentrationsverlauf im Serum

In Abbildung 14 ist die zeitliche Abnahme der Serumkonzentration für jedes Kaninchen einzeln graphisch dargestellt. Abbildung 15 zeigt eine Gegenüberstellung der Mittelwertskurven der bei den Versuchen mit und ohne Vorbehandlung mit Probenecid gemessenen Amoxicillinkonzentrationen. Vergleicht man die Serumkonzentrationen beider Versuchsreihen, so zeigt sich, daß die mittlere Serumkonzentration bei der zweiten Versuchsreihe zu jedem Zeitpunkt etwas niedriger ist. Für die einzelnen Kaninchen jedoch sind die Serumkonzentrationswerte bei den Versuchen mit Probenecid teils höher, teils niedriger als bei den Versuchen ohne vorherige Gabe dieses Medikamentes. Eine Erhöhung der Serumkonzentration von Amoxicillin durch Verzögerung der Elimination mittels Probenecid läßt sich nach unserer Erfahrung beim Kaninchen nicht erreichen.

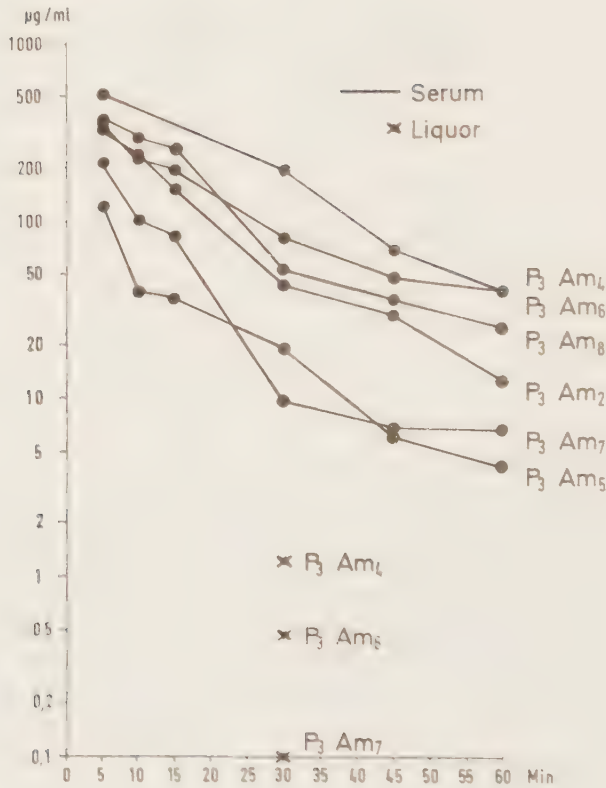


Abb. 14: Konzentrationsverläufe von Ampicillin im Serum gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht. Im unteren Teil der Abbildung die Liquorkonzentration 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums.

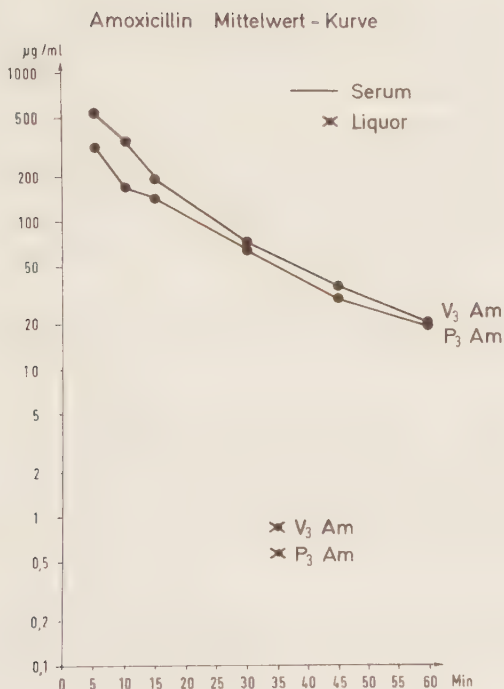


Abb. 15: Mittelwertkurven der Konzentrationsverläufe von Amoxicillin im Serum sowie mittlere Liquorkonzentrationen nach Gabe von 200 mg/kg bei gesunden Kaninchen mit (P₃Am) und ohne (V₃Am) Vorbehandlung mit Probenecid.

Die Vermutung, daß Probenecid beim Kaninchen keinen Einfluß auf die Elimination und damit auf die Serumkonzentration von Amoxicillin hat, wird auch durch die Berechnung der Eliminationshalbwertszeit zusammengestellt in Tabelle 10, unterstützt. Diese sind in der zweiten Versuchsreihe bei manchen Kaninchen, z.B. bei P₃Am₄ länger, bei manchen Kaninchen, z.B. bei P₃Am₅ kürzer als in der ersten Versuchsreihe. Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich nur um 0,1 Minuten.

VERSUCH	ELIMINATIONSHALBWERTZEIT
P ₃ Am ₂	11,7 Minuten
P ₃ Am ₄	14,36 Minuten
P ₃ Am ₅	12,22 Minuten
P ₃ Am ₆	17,13 Minuten
P ₃ Am ₇	10,9 Minuten
P ₃ Am ₈	13,06 Minuten
Mittelwert	13,22 Minuten

Tab. 10: Eliminationshalbwerten von Amoxicillin bei gesunden, mit Probenecid vorbehandelten Kaninchen nach Gabe von 200 mg/kg i.v.

b) Permeation in den Liquor

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, liegen die Konzentrationen im Liquor im selben Bereich wie bei den Versuchen ohne Vorbehandlung mit Probenecid. Die prozentuale Übertrittsrate ist dagegen nur halb so hoch. Dieser Unterschied ist jedoch wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Entnahme von Serum und Liquor nicht immer simultan möglich war.

Tab. 11: Prozentuale Übertrittsrate von Amoxicillin in den Liquor gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht.

VERSUCH	AMOXICILLINKONZENTRATION		
	Serum (µg/ml)	Liquor (µg/ml)	% der simultanen Serumkonzentration
P ₃ Am ₄	196,3	1,27	0,65
P ₃ Am ₆	78,2	0,47	0,63
P ₃ Am ₇	9,0	0,1	1,11
Mittelwert	94,7	0,61	0,76

2. Cefuroximekonzentrationen in Serum und Liquor

A) Versuche ohne vorherige Gabe von Probenecid

Zur Prüfung der Liquorgängigkeit von Cefuroxime erhielten sieben gesunde Kaninchen je 200 mg/kg i.v. Dabei wurde das gleiche Untersuchungsmodell angewandt wie bei den Versuchen mit Amoxicillin. In Tabelle 12 sind die bei diesen Versuchen im Serum und Liquor gemessenen Cefuroximekonzentrationen zusammengefaßt.

Tab. 12: Cefuroximekonzentrationen in Serum und Liquor gesunder Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg Cefuroxime/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CEFUROXIMEKONZENTRATION IN µg/ml						
	a) im Serum nach						b) im Liquor nach
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	30'
V ₃ Cf ₁	751,3	538,3	455,3	287,7			0,64
V ₃ Cf ₂	861,5	620,3	310	97,7			0,8
V ₃ Cf ₃	929	620	456	198	107	61,5	2,6
V ₃ Cf ₄	858,4	599,6	463,8	134,4			2,7
V ₃ Cf ₅	1000	583	312	32,15	14	6,75	1,3
V ₃ Cf ₇	1840	1040	645	198	67	20	1,9
Mittelwert	1040	666,8	440,4	157,9	62,6	29,4	1,54

Von den Versuchen V₃Cf₁ und V₃Cf₂ fehlen jeweils die letzten beiden Serumkonzentrationswerte. Sie konnten nicht bestimmt werden, da die Kaninchen nach der Lumbalpunktion verstarben. Bei dem Versuch V₃Cf₆ sank die Serumkonzentration während der ganzen Versuchsdauer nur sehr langsam ab. Vermutlich hatte das Versuchstier eine Ausscheidungsstörung, da bei der Wiederholung des Versuchs ebenfalls ein im Vergleich zu den anderen Kaninchen stark verzögerter Konzentrationsabfall zu beobachten war. Um eine Verfälschung der Durchschnittswerte zu vermeiden, wurden die Ergebnisse dieses Versuches nicht in die Tabelle aufgenommen.

a) Konzentrationsverlauf im Serum

Die Konzentrationsverläufe im Serum sind in Abbildung 16 graphisch dargestellt. Die einzelnen Kurven verlaufen im halblogarithmischen System in etwa als Geraden. Die Elimination von Cefuroxime erfolgt also, wie die Elimination von Amoxicillin und den meisten anderen intravenös applizierten Wirkstoffen, nach einer Kinetik erster Ordnung.

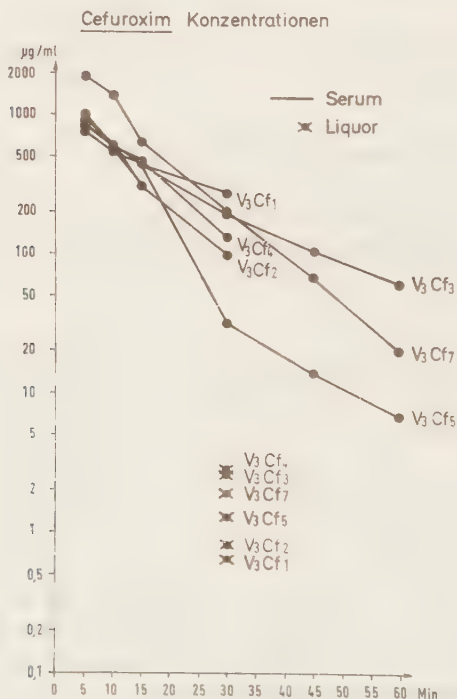


Abb. 16: Konzentrationsverläufe von Amoxicillin im Serum gesunder Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht. Im unteren Teil der Abbildung die Liquorkonzentration 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums.

Die Eliminationshalbwertzeiten im Serum waren bei den einzelnen Versuchstieren sehr unterschiedlich. Wie in Tabelle 13 zu sehen, bewegten sich die Werte zwischen 7,3 und 28,2 Minuten. Mit einem Durchschnittswert von 12,6 Minuten ist die Eliminationshalbwertzeit von Cefuroxime beim Kaninchen wesentlich kürzer als beim Menschen, bei dem sie nach intravenöser Gabe rund 60 Minuten beträgt.

VERSUCH	ELIMINATIONSHALBWERTZEIT
V ₃ Cf ₁	28,2 Minuten
V ₃ Cf ₂	7,8 Minuten
V ₃ Cf ₃	14,2 Minuten
V ₃ Cf ₄	9,3 Minuten
V ₃ Cf ₅	7,3 Minuten
V ₃ Cf ₇	8,6 Minuten
Mittelwert	12,6 Minuten

Tab. 13: Eliminationshalbwertzeiten von Cefuroxime bei gesunden Kaninchen nach Gabe von 200 mg/kg Körpergewicht i.v.

b) Permeation in den Liquor

Die Liquorkonzentration von Cefuroxime erreichte 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums Werte zwischen 0,64 µg/ml und 2,7 µg/ml. Der Durchschnittswert war 1,65 µg/ml. Die prozentualen Übertrittsraten in den Liquor sind in Tabelle 14 zusammengefaßt. Sie betragen zwischen 0,2 % und 4 % der zum gleichen Zeitpunkt gemessenen Serumkonzentrationen.

Tab. 14: Cefuroximekonzentrationen im Liquor gesunder Kaninchen 30 min nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg Cefuroxime/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CEFUROXIMEKONZENTRATION		
	im Serum (µg/ml)	im Liquor (µg/ml)	in % der simultanen Serumkonz.
V ₃ Cf ₁	287,7	0,64	0,2
V ₃ Cf ₂	97,7	0,8	0,8
V ₃ Cf ₃	198	2,6	1,3
V ₃ Cf ₄	134,4	2,7	2,0
V ₃ Cf ₅	32,15	1,3	4,0
V ₃ Cf ₇	198	1,9	0,9
Mittelwert	157,9	1,65	1,5

B) Versuche mit Probenecid

Eine Wiederholung der Versuche nach Gabe von jeweils 1,5 g Probenecid oral an den beiden dem Versuch vorausgehenden Tagen zeigte, daß die Pharmakokinetik von Cefuroxime beim Kaninchen durch diese Substanz vermutlich nicht beeinflußt wird. Die Serum- und Liquorspiegel lagen bei den einzelnen Kaninchen manchmal höher, manchmal niedriger als bei den Versuchen ohne Vorbehandlung mit Probenecid. Sie sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tab. 15: Cefuroximekonzentrationen in Serum und Liquor gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht

VERSUCH	CEFUROXIMEKONZENTRATIONEN IN µg/ml						
	a) im Serum nach					b) im Liquor nach	
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	30'
P ₃ Cf ₃	900	632	231	187	95	49,25	2,0
P ₃ Cf ₄	647	449,2	294,4	61,8	50	31,1	1,0
P ₃ Cf ₅	620	456	369	139,5	88	47	4,0
P ₃ Cf ₇	867,3	597,3	237,2			20,3	0,8
Mittelwert	758,6	533,6	282,9	129,4	77,6	36,9	1,95

a) Konzentrationsverlauf im Serum

In Abbildung 17 sind die Serumkonzentrationsverläufe von Cefuroxime bei den einzelnen Kaninchen zu sehen. Der Konzentrationsabfall erfolgt fast genau so schnell wie bei den Versuchen ohne Vorbehandlung mit Probenecid.

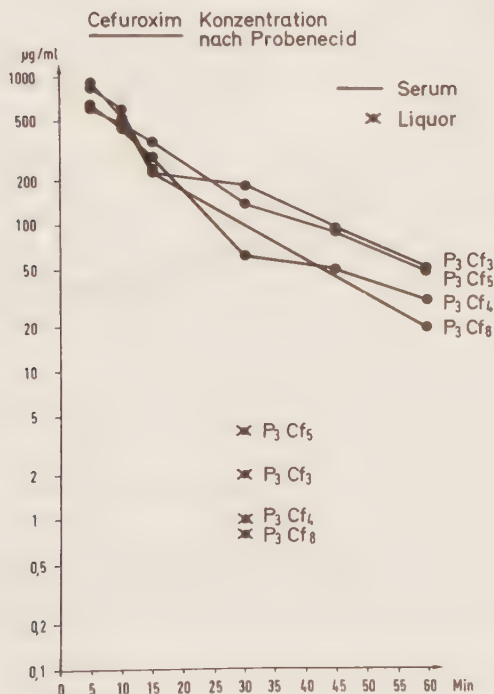


Abb. 17: Konzentrationsverläufe von Cefuroxime im Serum gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht. Im unteren Teil der Abbildung die Liquorkonzentration 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums.

Noch anschaulicher wird die Übereinstimmung der Serumspiegelverläufe in Abbildung 18, in der die Mittelwertkurven der Serumkonzentrationen beider Versuchsreihen eingezeichnet sind. Die beiden Kurven verlaufen in geringem

Abstand voneinander und schneiden sich einmal, da die Serumkonzentrationen bei den Versuchen mit Probenecid in den ersten 30 Minuten etwas niedriger, in der folgenden Zeit etwas höher sind als in der ersten Versuchsreihe.

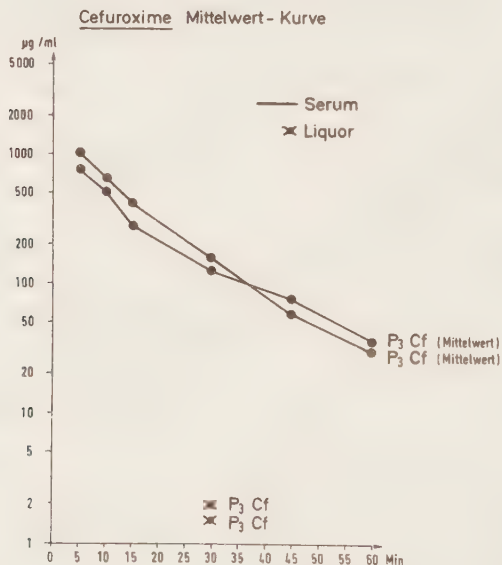


Abb. 18: Mittelwertkurven der Konzentrationsverläufe von Cefuroxime im Serum sowie mittlere Liquorkonzentrationen nach Gabe von 200 mg/kg bei gesunden Kaninchen mit (P_3Cf) und ohne (V_3Cf) Vorbehandlung mit Probenecid.

Die Eliminationshalbwertszeit (Tabelle 16) ist bei dem Versuch P_3Cf_3 genau so lang wie bei dem entsprechenden Versuch ohne Probenecid. Bei den übrigen Kaninchen ist sie nach Vorbehandlung mit diesem Pharmakon zum Teil erheblich länger. Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten unterscheiden sich jedoch nicht. Sie betragen 12,6 Minuten ohne Probenecid und 12,9 Minuten mit Probenecid.

VERSUCH	ELIMINATIONSHALBWERTZEIT
P ₃ Cf ₃	14,1 Minuten
P ₃ Cf ₄	12,2 Minuten
P ₃ Cf ₅	14,7 Minuten
P ₃ Cf ₇	10,6 Minuten
Mittelwert	12,9 Minuten

Tab. 16: Eliminationshalbwertzeiten von Cefuroxime bei gesunden, mit Probenecid vorbehandelten Kaninchen nach Gabe von 200 mg/kg Körpergewicht i.v.

b) Permeation in den Liquor

Die Liquorkonzentrationen, durchschnittlich 1,95 µg/ml, und die prozentualen Übertrittsraten in den Liquor (Tabelle 17) blieben im Vergleich zur ersten Versuchsreihe fast unverändert. Die mittlere prozentuale Übertrittsrate beträgt in beiden Fällen ca. 1,5 %.

Tab. 17: Prozentuale Übertrittsrate von Cefuroxime in den Liquor gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg Cefuroxime/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CEFUROXIMEKONZENTRATION		
	im Serum (µg/ml)	im Liquor (µg/ml)	in % der simultanen Serumkonz.
P ₃ Cf ₃	187	2,0	1,1
P ₃ Cf ₄	61	1,0	1,6
P ₃ Cf ₅	139,5	4,0	2,7
P ₃ Cf ₈	129,4	0,8	0,6
Mittelwert	129,4	1,95	1,5

3. Chloramphenicolkonzentrationen in Serum und Liquor

A) Versuche ohne vorherige Gabe von Probenecid

Die Liquorgängigkeit von Chloramphenicol wurde nach der gleichen Methode wie bei den beiden vorangehenden Studien untersucht. Sechs Kaninchen erhielten je 40 mg/kg Chloramphenicol intravenös als Einzelinjektion. Die in Serum und Liquor gemessenen Konzentrationen sind aus der folgenden Tabelle 18 ersichtlich.

Tab. 18: Chloramphenicolkonzentrationen in Serum und Liquor gesunder Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 40 mg Chloramphenicol/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CHLORAMPHENICOLKONZENTRATION IN µg/ml						
	a) im Serum nach					b) im Liquor nach	
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	30'
V ₃ C ₁	83,8	58,1	41,9	16,4	11,1	10,0	7,2
V ₁ C ₂	25	24,5	16,9	-	-	-	13,2
V ₃ C ₄	-	44,6	16	8,6	-	6,7	-
V ₃ C ₅	55,6	48,4	17,8	13,3	13	9,6	7,8
V ₃ C ₆	-	71,3	65	16,3	8,7	4,8	10,5
Mittelwert	54,8	49,4	31,5	13,7	10,9	7,8	9,7

Da bei dem Versuch V₃C₃ sowie zu einzelnen Zeitpunkten bei den Versuchen V₃C₂, V₃C₄ und V₃C₅ die Menge der gewonnenen Serum- und Liquorproben für eine Konzentrationsbestimmung nicht ausreichend war, fehlen diese Werte in der Tabelle.

a) Konzentrationsverlauf im Serum

Bei der graphischen Darstellung der zeitlichen Abnahme der Serumkonzentration (Abbildung 19) hat man den Eindruck eines exponentiellen Verlaufes (gerade abfallend auf halblogarithmischem Papier) nur über die ersten dreißig Minuten. In der Folgezeit flachen die Kurven im Gegen-

satz zu Amoxicillin und Cefuroxime, wo sie während der ganzen Versuchsdauer als Geraden verlaufen, ab.

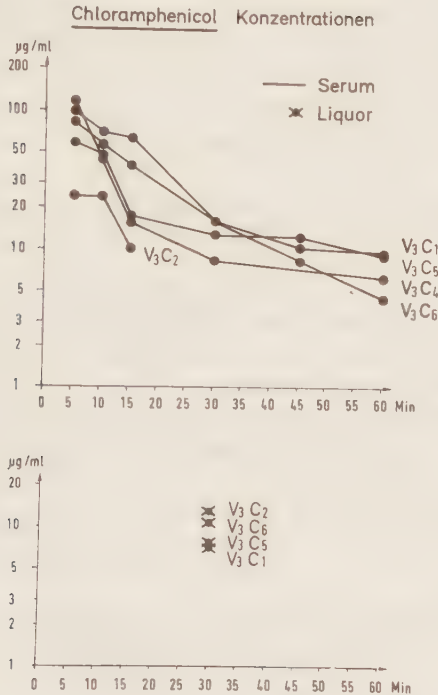


Abb. 19: Konzentrationsverläufe von Chloramphenicol im Serum gesunder Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 40 mg/kg Körpergewicht. Im unteren Teil der Abbildung die Liquorkonzentration 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums.

b) Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeiten sind in Tabelle 19 zusammengefaßt. Sie differieren bei den einzelnen Kaninchen nur wenig, der Mittelwert liegt bei 9,4 Minuten. Im Vergleich zur Chloramphenicol-Halbwertszeit beim Menschen, ca. 3 Stunden nach intravenöser Injektion, ist dieser Wert extrem kurz.

VERSUCH	ELIMINATIONSHALBWERTZEIT
V ₃ C ₁	10,7 Minuten
V ₃ C ₂	8,0 Minuten
V ₃ C ₄	7,1 Minuten
V ₃ C ₅	11,7 Minuten
V ₃ C ₆	9,5 Minuten
Mittelwert	9,4 Minuten

Tab. 19: Elimationshalbwertszeiten von Chloramphenicol bei gesunden Kaninchen nach Gabe von 40 mg/kg Körpergewicht i.v.

c) Permeation in den Liquor

Chloramphenicol erwies sich bei diesen Untersuchungen als das am besten liquorgängige Antibiotikum. Obwohl die Dosis nur 1/5 der bei den Versuchen mit Amoxicillin und Cefuroxime gegebenen Dosis betrug, war die durchschnittliche Liquorkonzentration mit 9,5 µg/ml fünf mal so hoch wie die von Cefuroxime und zehn mal so hoch wie die von Amoxicillin. Noch deutlicher zeigt sich die bessere Liquorgängigkeit bei der Berechnung der prozentualen Übertrittsrates in den Liquor. Sie beträgt im Durchschnitt 55,6 %. Bei den vorher untersuchten Antibiotika hingegen fanden sich im Liquor nur Werte um 1 % der simultanen Serumkonzentration.

Tab. 20: Prozentuale Übertrittsrates von Chloramphenicol in den Liquor gesunder Kaninchen 30 Minuten nach einmaliger i.v. Injektion von 40 mg Chloramphenicol/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CHLORAMPHENICOLKONZENTRATION IN µg/ml		
	Serum	Liquor	% der simultanen Serumkonz.
V ₃ C ₁	16,4	7,2	43,9
V ₃ C ₅	13,3	7,8	58,6
V ₃ C ₆	16,3	10,5	64,4
Mittelwert	15,3	8,5	55,6

B) Versuche mit Probenecid

Ebenso wie bei den Studien mit Cefuroxime und Amoxicillin wurden auch diesmal dieselben Versuche einige Wochen später erneut durchgeführt, nachdem die Kaninchen zwei Tage mit jeweils 1,5 g Probenecid oral vorbehandelt worden waren. Wie aus Tabelle 21 hervorgeht, unterscheiden sich die dabei gemessenen Serum- und Liquorkonzentrationen nicht nennenswert von den Ergebnissen der ersten Chloramphenicolversuchsreihe.

Tab. 21: Chloramphenicolkonzentrationen in Serum und Liquor gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 40 mg Chloramphenicol/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CHLORAMPHENICOLKONZENTRATION IN µg/ml						
	a) im Serum nach					b) im Liquor nach	
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	30'
P ₃ C ₁		78,9	31,8	21,5	11,8	8,5	5,4
P ₂ C ₂	45	24	17,4	9,8	4	4	11,5
P ₃ C ₃	82,1	35,3	10,9	6,4	5,3	4	7,8
P ₃ C ₄	37,6	27,6	14,5	4	4	4	10,25
P ₃ C ₅	93,7	57,4	20,2	7,4	4	4	6,6
Mittelwert	64,6	44,6	19,0	9,4	4,6	3,3	8,3

Bei einigen Versuchen lagen die Serumkonzentrationen manchmal unter der Nachweisgrenze. Für die Mittelwertbildung wurde daher als fiktiver Rechenwert die Hälfte der unteren Nachweisgrenze, also 2 µg/ml, eingesetzt.

a) Konzentrationsverlauf im Serum

Der Konzentrationsabfall im Serum (Abb. 20) erfolgt wie bei den Versuchen ohne Probenecid in der ersten halben Stunde geradlinig und wird dann flacher. Diesen abknickenden Kurvenverlauf findet man dann, wenn sich die Gesamtevasion zusammensetzt aus einer raschen Evasion aus sich schnell entleerenden Räumen und einer gleichzeitig ablaufenden langsamen

Evasion aus sich langsam entleerenden Räumen (sogenannten "deep compartments", zu denen auch der Liquorraum gehört).

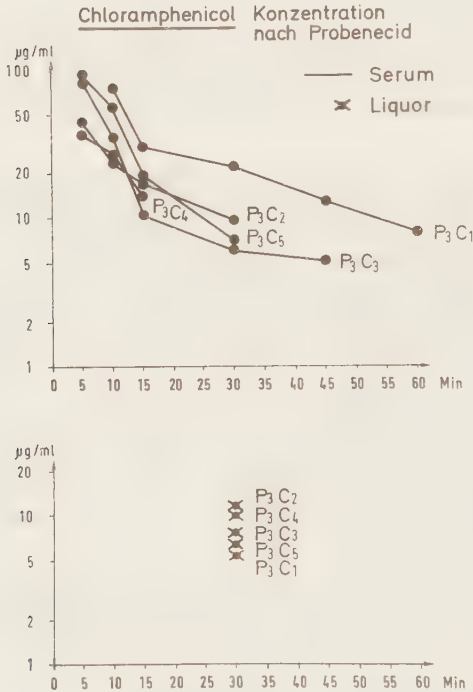


Abb. 20: Konzentrationsverläufe von Chloramphenicol im Serum gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 40 mg/kg Körpergewicht. Im unteren Teil der Abbildung die Liquorkonzentration 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums.

Einen Vergleich der in Abbildung 21 dargestellten Mittelwertkurven beider Versuchsreihen zeigt keine Erhöhung der Serumkonzentration nach Gabe von Probenecid. Die mittleren Serumkonzentrationswerte sind nach Vorbehandlung mit Probenecid nach fünf Minuten höher, im weiteren Verlauf niedriger als in der ersten Versuchsreihe. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kurven besteht nicht.

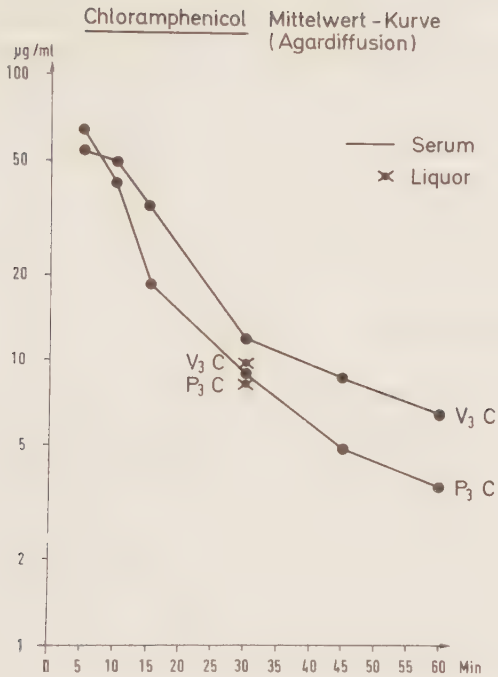


Abb. 21: Mittelwertkurven der Konzentrationsverläufe von Chloramphenicol im Serum sowie mittlere Liquorkonzentrationen nach Gabe von 40 mg/kg bei gesunden Kaninchen mit (P₃C) und ohne (V₃C) Vorbehandlung mit Probenecid.

b) Eliminationshalbwertszeit

Auch bei Chloramphenicol konnten in unserer Untersuchung beim Kaninchen durch Probenecid keine Verzögerung der Elimination beobachtet werden. Sowohl die Einzelwerte (Tab. 22) als auch der Durchschnittswert (8,4 Minuten) liegen im selben Bereich wie bei den Versuchen ohne Vorbehandlung mit Probenecid (9,4 Minuten).

VERSUCH	ELIMINATIONSHALBWERTZEIT
P ₃ C ₁	8,7 Minuten
P ₃ C ₂	12,3 Minuten
P ₃ C ₃	7,1 Minuten
P ₃ C ₄	7,4 Minuten
P ₃ C ₅	6,8 Minuten
Mittelwert	8,4 Minuten

Tab. 22: Eliminationshalbwertszeiten von Chloramphenicol bei gesunden, mit Probenecid vorbehandelten Kaninchen nach Gabe von 40 mg/kg Körpergewicht i.v.

c) Permeation in den Liquor

Die im Liquor erreichten Konzentrationen von Chloramphenicol sind mit einem Mittelwert von 8,3 µg/ml (Tab. 23) geringfügig niedriger als in der ersten Versuchsreihe. Die prozentuale Übertrittsrate ist bei den einzelnen Kaninchen sehr unterschiedlich. Die Werte liegen zwischen 21,5 % und 121,9 %. Der Durchschnittswert von 88,4 % ist deutlich höher als bei den Versuchen ohne Gabe von Probenecid. Diese hohe Übertrittsrate ergibt sich dadurch, daß die zum Zeitpunkt der Liquorentnahme gemessene Serumkonzentration bei einigen Versuchstieren relativ niedrig ist. Sie ist wahrscheinlich nicht auf den Einfluß von Probenecid zurückzuführen.

Tab. 23: Prozentuale Übertrittsrate von Chloramphenicol in den Liquor gesunder, mit Probenecid vorbehandelter Kaninchen nach einmaliger i.v. Injektion von 40 mg Chloramphenicol/kg Körpergewicht.

VERSUCH	CHLORAMPHENICOLKONZENTRATION IN µg/ml		
	im Serum (µg/ml)	im Liquor (µg/ml)	in % der simultanen Serumkonz.
P ₃ C ₁	21,5	5,4	25,1
P ₃ C ₂	9,8	11,5	117,3
P ₃ C ₃	6,4	7,8	121,9
P ₃ C ₅	7,4	6,6	89,2
Mittelwert	11,3	7,8	88,4

Insgesamt muß betont werden, daß die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen von Chloramphenicol mittels Agardiffusionstest nach Angaben in der Literatur starke Schwankungen aufweisen. Die so gewonnenen Werte sollten deshalb zurückhaltend beurteilt werden.

IV. DISKUSSION

1. Höhe der im Liquor gemessenen Konzentrationen

Die Ergebnisse der vorangehenden Untersuchung haben gezeigt, daß alle drei getesteten Substanzen, wenn auch zum Teil in geringem Ausmaß, in den Liquor permeieren. Tabelle 24 gibt eine Übersicht über die von den einzelnen Antibiotika erreichten Liquorkonzentrationen. Diese sind bei Amoxicillin mit Werten von durchschnittlich 0,75 µg/ml am niedrigsten. Mit der selben Dosierung konnten bei Cefuroxime doppelt so hohe Konzentrationswerte erhalten werden. Im Vergleich dazu ist die Liquorgängigkeit von Chloramphenicol, bei dem nach der Gabe von 40 mg/kg Werte um 9 µg/ml gemessen wurden, sehr hoch.

Tab. 24: Übersicht über die im Liquor gemessenen Konzentrationen und prozentualen Übertrittsraten der getesteten Antibiotika

ANTIBIOTIKUM	AMOXICILLIN	CEFUROXIME	CHLORAMPHENICOL
Dosis (mg/kg)	200	200	40
Liquorkonz. (µg/ml)			
ohne Probenecid	0,89	1,54	9,7
mit Probenecid	0,61	1,95	8,3
Durchschnitt	0,75	1,75	9,0
Übertrittsrate (%)			
ohne Probenecid	1,57	1,53	55,6
mit Probenecid	0,80	1,55	88,0
Durchschnitt	1,18	1,54	71,8

Besonders deutlich zeigt sich dies, wenn man in Tabelle 24 die prozentualen Übertrittsraten in den Liquor betrachtet. Sie liegen zwischen 1 % und 1,5 % bei Amoxicillin und Cefuroxime und bei durchschnittlich 71,8 % bei Chloramphenicol. Doch ist, wie schon erwähnt, die Konzentrationsbestimmung des letzteren im Agardiffusionstest ziemlich ungenau. Neuere Untersuchungen unter Anwendung der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie,

einer Methode die präzisere Ergebnisse liefert, zeigten, daß Chloramphenicol nicht so gut liquoröngängig ist, wie bisher angenommen wurde.

2. Auswirkungen der Eliminationshalbwertzeit auf die Konzentration im Liquor

Die teilweise sehr niedrigen Konzentrationen im Liquor sind unter anderem auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Eliminationshalbwertzeiten der getesteten Antibiotika sehr kurz sind. Sie betragen 9,4 Minuten bei Chloramphenicol, 11,9 Minuten bei Amoxicillin und 12,6 Minuten bei Cefuroxime. Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Diffusion einer Substanz vom Serum in den Liquor von der Höhe der Konzentration im Serum abhängig. Erfolgt die Elimination dieser Substanz sehr schnell, so besteht nach kurzer Zeit nur mehr ein geringer Konzentrationsunterschied zwischen den beiden Kompartimenten. Es wird daher nach i.v. Injektion weniger in den Liquorraum übertreten, als es bei weniger schnell absinkender Serumkonzentration der Fall wäre. Besonders nachteilig wirkt sich eine rasche Elimination aus, wenn die Diffusion in den Liquor sehr langsam vor sich geht, was auf Amoxicillin und Cefuroxime zuzutreffen scheint. Chloramphenicol dagegen durchdringt die Blut-Liquor-Schranke sehr schnell. So kommt es, daß dieses Antibiotikum, obwohl es die kürzeste Halbwertzeit besitzt, erheblich höhere Liquorspiegel erreicht.

3. Einfluß von Probenecid auf den Konzentrationsverlauf im Serum

Um die negative Auswirkung einer raschen Elimination auf die Passage der Blut-Hirn-Schranke zu verringern, wurde der Versuch unternommen, den Konzentrationsabfall im Serum zu verlangsamen. Dies läßt sich bei Substanzen, die überwiegend durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, durch die Blockade der Tubuli mittels Probenecid erreichen. Von Amoxicillin ist bekannt, daß die renale Elimination beim Menschen durch Gabe von Probenecid um 10-15 % reduziert wird (Walter und Heilmeyer, 1975). Auch bei Cefuroxime läßt sich dieser Effekt beobachten. R.D. Foord (1976) berichtete, daß durch Vorbehandlung mit Probenecid die Eliminationshalbwertzeit von Cefuroxime bei sechs Versuchspersonen um durchschnittlich 30 % verlängert werden konnte. Von Ryan und Mitarbeitern (1976) wurde der Einfluß von Probenecid auf die Pharmakokinetik von Cefuroxime an

Ratten und Mäusen getestet. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß Probenecid bei diesen Spezies nur einen Randeffekt auf die Höhe und Dauer der Serumspiegel hat.

Durch Vorbehandlung mit Probenecid konnte in unserer Untersuchung bei keinem Antibiotikum eine Verzögerung der Ausscheidungsgeschwindigkeit bewirkt werden. Die Eliminationshalbwertszeiten waren nur circa eine Minute länger als bei den Versuchen ohne Gabe von Probenecid. Vermutlich werden diese Antibiotika beim Kaninchen fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die tubuläre Sekretion scheint kaum eine Rolle zu spielen. Möglicherweise beruht der fehlende Effekt von Probenecid aber auch darauf, daß die Kaninchen diesen Wirkstoff, der dem Futter beigemischt wurde, nicht in ausreichender Menge aufgenommen haben.

4. Höhe der erreichten Liquorspiegel im Vergleich zur Höhe der therapeutisch notwendigen Konzentration

In Tabelle 25 sind die minimalen Hemmkonzentrationen von Amoxicillin, Cefuroxime und Chloramphenicol für die häufigsten Erreger infektiöser Prozesse des zentralen Nervensystems zusammengestellt. Ein Vergleich mit den durchschnittlich gemessenen Liquorspiegeln der Antibiotika zeigt, daß diese die Höhe der minimalen Hemmkonzentrationen erreichen, beziehungsweise zum Teil mehrfach überschreiten.

Tab. 25: Minimale Hemmkonzentrationen von Amoxicillin (Knothe, 1973; Rolinson, 1974), Cefuroxime (O'Callaghan et al., 1976) und Chloramphenicol (Walter und Heilmeyer, 1975) für die häufigsten Erreger intrakranieller Infektionen und durchschnittlich im Liquor erreichte Konzentrationen dieser Antibiotika.

ERREGER	AMOXICILLIN µg/ml	CEFUROXIME µg/ml	CHLORAMPHENICOL µg/ml
Staph. aureus (nicht penicillinasebildend)	0,5	0,25	2-5,5
Strept.pyogenes	0,06	0,125	1-5
Strept. viridans	-	0,125	0,6-5
D.pneumoniae	0,05	0,125	1-5
H. influenzae	0,5	0,5	1-5
N. meningitidis	0,02	0,125	1-5
Durchschnittliche Liquorkonzentration	0,75	1,75	9,0

Berücksichtigt man die größere Durchlässigkeit der Meningen bei einer Entzündung, so scheinen die beiden neuen Medikamente ebenso wie Chloramphenicol die für eine erfolgreiche Therapie notwendige Liquorkonzentration leicht zu erreichen. Auch wenn die Meningen nicht entzündet sind, wie im Ausheilungsstadium einer Meningitis oder bei Vorliegen eines Hirnabszesses, sind aufgrund der ermittelten Ergebnisse vermutlich noch therapeutisch wirksame Konzentrationen im Liquor zu erwarten. Demnach würden sich auch Amoxicillin und Cefuroxime zur Behandlung einer durch obige Erreger verursachten intrakraniellen Infektion, vor allem einer Ampicillin-resistenten *H. influenzae*-Meningitis, eignen. Doch müßten vor einem therapeutischen Einsatz dieser Medikamente noch weitere Untersuchungen über ihre Verteilungskinetik in den Liquor durchgeführt werden. Erst dann ließe sich beurteilen, bei welcher Dosierung und Applikation ein Liquorspiegel aufrecht erhalten werden kann, der ständig über der minimalen Hemmkonzentration der zu bekämpfenden Krankheitserreger liegt.

5. Abhängigkeit der Liquorkonzentration vom Zeitpunkt der Probenentnahme

Bei der Beschreibung der Versuchsergebnisse wurde für jedes Antibiotikum die Übertrittsrate in den Liquor in Prozent der simultanen Serumkonzentration ermittelt. Die Angabe dieses Wertes läßt jedoch keine Aussage über die maximale Liquorgängigkeit einer Substanz zu. Seine Berechnung beruht nämlich nur auf einer einzelnen Konzentrationsbestimmung im Liquor, 30 Minuten nach Gabe des Antibiotikums. Der Verteilungskoeffizient zwischen Serum und Liquor ändert sich jedoch in Abhängigkeit von der Zeit dauernd, so daß die von uns ermittelte prozentuale Übertrittsrate vom gewählten Zeitpunkt abhängt. Dies wird deutlich, wenn man den Konzentrationsverlauf fremder Stoffe im Liquor betrachtet. Vom pharmakologischen Standpunkt aus ist der Liquorraum als sogenanntes tiefes Kompartiment anzusehen. Dieses ist dadurch definiert, daß die Austauschgeschwindigkeit einer Substanz zwischen dem Organismus und einem Gewebe kleiner ist als ihre globale Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Organismus. Nach intravenöser Injektion kommt es daher zu einer Überschneidung der Konzentrationskurven im Serum und im Liquor (Abb. 22). Die Konzentrationswerte im Liquor liegen zunächst tiefer und dann höher als im Serum. Der Überkreuzungspunkt zwischen den beiden Konzentrationskurven fällt stets mit dem Konzentrationsmaximum im tiefen Kompartiment zusammen. Dies erlaubt folgen-

den Schluß: Findet man im tiefen Kompartiment, wie bei unseren Versuchen im Liquor, eine niedrigere Arzneimittelkonzentration als im Serum, kann das bedeuten, daß die Maximalkonzentration im tiefen Kompartiment noch nicht erreicht ist. Die von uns errechnete prozentuale Übertrittsrate wäre dann zu niedrig.



Abb. 22: Pharmakokinetisches Verhalten tiefer Kompartimente: I. Konzentrationsverlauf eines Arzneimittels im Serum nach intravenöser Applikation einer Einzeldosis. Die Kurven II-IV beschreiben die simultanen Konzentrationsverläufe in tiefen Kompartimenten. Je kürzer die Austauschgeschwindigkeit mit dem tiefen Kompartiment gegenüber der Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Organismus ist, desto später erscheint und desto tiefer liegt das Konzentrationsmaximum im tiefen Kompartiment. Man beachte, daß sich die Konzentrationskurven im Plasmawasser und im tiefen Kompartiment überschneiden, und daß der Zeitpunkt der Oberkreuzungen stets zusammenfällt mit dem Zeitpunkt der Maximalkonzentration im tiefen Kompartiment. (Nach Dettli und Mitarbeiter, 1976).

Es kommt aber auch vor, daß die Konzentrationskurve der Liquorkonzentrationen dauernd unterhalb derjenigen der Serumkonzentrationen verläuft (Abb. 23). Dies geschieht, wenn die Austrittsgeschwindigkeit eines Stoffes aus dem Liquor viel größer ist als die Eintrittsgeschwindigkeit. Berücksichtigt man die Ergebnisse der in der Einleitung erwähnten Vorversuche, so scheint dieser Fall für Amoxicillin und Cefuroxime zuzutreffen. Nach 60 Minuten war bei beiden Pharmaka die Liquorkonzentration niedriger als

bei 30 Minuten, die simultan bestimmte Serumkonzentration lag zu beiden Zeitpunkten höher als die Konzentration im Liquor. Es kommt also bei diesen Antibiotika vermutlich nicht zu einer Überschneidung der Konzentrationskurven im Serum und im Liquor.

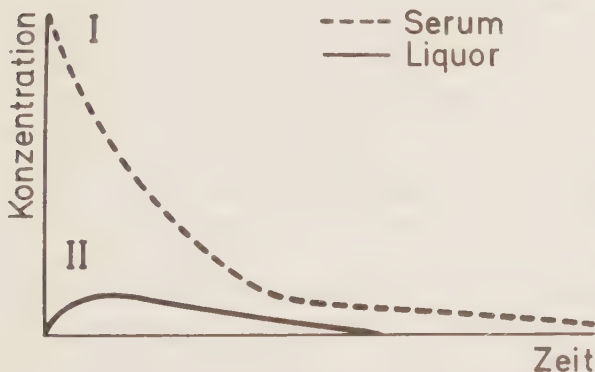


Abb. 23: Pharmakokinetisches Verhalten tiefer Kompartimente: Ist die Austrittsgeschwindigkeit aus dem tiefen Kompartiment größer als die Eintrittsgeschwindigkeit, so fehlt das Überkreuzungsphänomen und die Konzentrationskurve im tiefen Kompartiment (II) verläuft dauernd unterhalb derjenigen im Plasmawasser. (Nach Dettli und Mitarbeiter, 1976)

Wie aus Abbildung 23 ersichtlich, läßt sich daher nicht ermitteln, ob die Liquorentnahme bei 30 Minuten zum Zeitpunkt des Konzentrationsmaximums bzw. davor oder danach erfolgt ist. Um eine genauere Information über die Liquorgängigkeit dieser Medikamente zu gewinnen, müßten deshalb in kurzen Abständen mehrere Liquorentnahmen durchgeführt werden.

6. Übertragbarkeit von Ergebnissen tierexperimenteller Versuche auf den Menschen

Wie aus den bisherigen Diskussionspunkten hervorgeht sind zur besseren Erforschung der Liquorgängigkeit einer Substanz kinetische Analysen des Konzentrationsverlaufes im Liquor erforderlich. Solche systematischen Untersuchungen, bei denen multiple Lumbalpunktionen durchgeführt werden

müssen, sind aus ethischen Gründen beim Menschen nicht möglich. Sie können deshalb nur im Rahmen tierexperimenteller Versuche durchgeführt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die am Versuchstier erhobenen Befunde nur mit äußerster Zurückhaltung auf menschliche Verhältnisse übertragen werden dürfen.

Untersuchungsergebnisse mehrerer Autoren lassen jedoch eine weitgehende Ähnlichkeit in der biologischen Funktion der Blut-Hirn-Schranke von Mensch und Kaninchen vermuten. So wurden zum Beispiel die von Lithander und Lithander (zit. nach Rosin, 1976) mit Pénicillin und Ampicillin bei experimenteller Meningitis am Kaninchen gewonnenen Ergebnisse von Thrupp und Mitarbeitern (1966) bei an Meningitis erkrankten Kindern weitgehend bestätigt. Auch die von H. Rosin (1976) an Meningitis-Kaninchen gemessenen Liquorkonzentrationen von Gentamycin lagen etwa im selben Bereich wie die von ihm in Zusammenarbeit mit W. Mortier und F. Janssen (zit. nach Rosin, 1976) ermittelten Gentamycinkonzentrationen im Liquor von Kindern mit Meningitis purulenta.

Andererseits sind die Eliminationshalbwertszeiten der untersuchten Antibiotika beim Kaninchen wesentlich kürzer als beim Menschen. Deshalb sind die beim Versuchstier erhaltenen Konzentrationsverläufe nicht vergleichbar mit denjenigen, die unter therapeutischen Bedingungen beim Menschen zu erwarten sind. Dasselbe gilt auch für die von der Höhe der Serumkonzentration abhängige Diffusion in den Liquor. Es ist anzunehmen, daß bei einem langsameren Konzentrationsabfall bzw. bei längerer Verweildauer im Serum Amoxicillin und Cefuroxime die Blut-Liquor-Schranke besser penetrieren als dies bei den untersuchten Kaninchen der Fall war. Die wenigen bisher am Menschen gewonnenen Ergebnisse deuten darauf hin (Norrby et al., 1977; Strausbaugh et al., 1978).

7. Mögliche Ursachen für Fehler bei tierexperimentellen Versuchen

Abschließend soll noch auf einige Faktoren eingegangen werden, die bei der Durchführung dieser tierexperimentellen Untersuchungen als mögliche Ursachen für Fehler in Frage kommen.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen mehrerer Rassen mit unterschiedlichen Körpergewichten verwendet, die sich eventuell bezüglich der Verteilung der Antibiotika im Körper nicht gleich verhalten. Dies wäre eine Erklärung dafür, daß sich zwischen den einzelnen Kaninchen einer Versuchsreihe manchmal erhebliche Differenzen in der Höhe der Serumkonzentrationen

nen zeigten, obwohl allen Tieren dieselbe Menge Antibiotikum pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wurde.

Große Schwierigkeiten, besonders bei den ersten Versuchen, machte die Aufrechterhaltung einer ausreichend tiefen Narkose. Eine Überdosierung des verwendeten Nembutals führte häufig zu einem Atem- und Kreislaufstillstand. Zum anderen klang die Wirkung dieses Barbiturates bei den Kaninchen schnell wieder ab und die Narkose wurde zu oberflächlich, so daß während der Probenentnahme heftige Abwehrreaktionen und Gefäßspasmen auftraten. Diese Gefäßspasmen der Arterien und Venen waren so stark ausgeprägt, daß die Gewinnung von Blutproben aus einem solchen spastisch veränderten Gefäß nicht mehr möglich war. Aus diesem Grund gelang es bei manchen Versuchen nicht, alle Blutproben rechtzeitig bzw. Blut und Liquor kurz hintereinander zu entnehmen oder die gewonnene Probenmenge war für eine Konzentrationsbestimmung nicht ausreichend. Durch zusätzliche Verwendung von Ketanest konnte bei den späteren Versuchen eine gleichmäßigere und tiefere Narkotisierung der Tiere und damit ein ruhigerer Versuchsverlauf ohne Gefäßspasmen erzielt werden. Bei den Cisternalpunktionen waren Spuren von Blutbeimengungen im Liquor kaum zu vermeiden, da die Punktionskanüle vor Einstich in die Cisterna cerebellomedullaris die 1,5 cm dicke Nackenmuskulatur der Kaninchen durchdringen muß. Makroskopisch blutige Punktate wurden zwar verworfen, doch kann ein geringer Blutanteil im Liquor, der mit bloßem Auge nicht zu erkennen ist, nicht ausgeschlossen werden. Womöglich wurde deshalb bei einigen Versuchstieren eine höhere Liquorkonzentration gemessen als ursprünglich vorhanden war.

Schließlich ergab sich noch eine Fehlermöglichkeit bei der oralen Verabreichung von Probenecid. Wie schon erwähnt versuchten die Kaninchen das dem Futter beigemischte Medikament zu vermeiden. Daher war es nicht sicher, ob sie die volle Dosis erhielten.

V . ZUSAMMENFASSUNG

In einer tierexperimentellen Studie wurde die Liquorgängigkeit von Amoxicillin, Cefuroxime und Chloramphenicol bei gesunden Kaninchen untersucht. Dabei zeigte sich, daß die beiden neuen Antibiotika im Vergleich zu dem als sehr gut liquorgängig bekannten Chloramphenicol die Blut-Liquor-Schranke nur in geringerem Ausmaß penetrieren. Die Obertrittsrate von Amoxicillin aus dem Serum in den Liquor lag bei 1,18 %, die von Cefuroxime bei 1,54 %. Dagegen betrug die Obertrittsrate des Standard-Antibiotikums Chloramphenicol 71,8 %.

Die im Liquor gemessenen Konzentrationen der drei Antibiotika erreichten bzw. überschritten die minimalen Hemmkonzentrationen der häufigsten Erreger von bakteriellen Meningitiden: 1. N.meningitidis, 2. D. pneumoniae und 3. H. influenzae und von Hirnabszessen: 1. Streptokokken, 2. Staphylokokken. Demnach würden sich auch Amoxicillin und Cefuroxime für die Behandlung solcher Erkrankungen eignen. Vor einem therapeutischen Einsatz dieser Medikamente müßten jedoch, um Dosierungsrichtlinien für eine wirksame Behandlung zu erhalten, noch weitere Untersuchungen über den Konzentrationsverlauf im Liquor, auch am Menschen, durchgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Auvergnat, I.C.
A Comparative Experimental Study of the Circulation of Amoxycillin and Penicillin G in the Cerebro-Spinal Fluid of Dogs as a Function of the Type of Intravenous Administration
J. Int. Med. Res. 2, 189-195 (1974)
2. Carter, H.E., D. Gottlieb, and H.W. Andersen
Science 107, 113 (1948)
zit. nach L.P. Garrod, H.P. Lambert, and F. O'Grady "Antibiotic and Chemotherapy"
Edinburgh and London: Churchill Livingstone (1973)
3. Clumeck, N., J.P. Thys, R. Vanhoof, M.P. Vanderlinden, J.P. Butzler, and E. Yourassowsky
Amoxicillin Entry into Human Cerebrospinal Fluid: Comparison with Ampicillin
Antimicrob. Agents Chemother. 14, 531-2 (1978)
4. Cynthia H. O'Callaghan, R.B. Sykes, D.M. Ryan, R.D. Foord, and P.W. Muggleton
Cefuroxime - a New Cephalosporin Antibiotic
The Journal of Antibiotics 29, 29-37 (1976)
5. Dettli, L., P. Spring, A.V. Lomar
Über die Pharmakokinetik der Cephalosporine im Liquor cerebrospinalis
Infection 4, Suppl. 3, 195-202 (1976)
6. Dhopeschwarkar and S.R. Bawa
Recent Advances towards the Understanding of Blood-Brain Barrier Systems
J. Scient. Ind. Res. 30, 22-27 (1971)
7. Ehrlich, P.
Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus
(Eine Farbanalytische Studie, Berlin) (1885)
8. Ehrlich, J., Q.R. Bartz, R.M. Smith, D.A. Joslyn, and P.R. Burkholder
Science 106, 417 (1947)
zit. nach: L.P. Garrod, H.D. Lambert, and F. O'Grady "Antibiotic and Chemotherapy"
Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 1973
9. Foord, R.D.
CEFUROXIME. Human Pharmacokinetics
Antimicrob. Ag. Chemoth. 9, 741-747 (1976)
10. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim/Wien/Zürich (1975)
11. Gladtke, E., H.M. von Hattingberg
Pharmakokinetik. Eine Einführung
Springer Berlin-Heidelberg-New York (1973)

12. Hiendl, A.
Untersuchungen über die Liquorgängigkeit von Chloramphenicol bei
entzündeten und nicht entzündeten Meningen
Diss. Freiburg (1962)
13. Kelly, R.S., A.D. Hunt, S.G. Tashman
Studies on the Absorption and Distribution of Chloramphenicol
Pediatrics 8, 362-367 (1951)
14. Knothe, H.
In vitro-Aktivität von Amoxicillin
Adv. Clin. Pharmacol. 7, 9-16 (1974)
15. Kosmidis, J., J.D. Williams, J. Andrews, J.A. Goodall, A.M. Geddes
Amoxicillin - Pharmacology, Bacteriology, and Clinical Studies
Brit. J. Clin. Pract. 26, 341-346 (1972)
16. Kuzemko and S.R. Walker
Cefuroxime in the treatment of children with bacterial meningitis
The Early Evaluation of Cefuroxime, 181-186 (1977)
Greenford, Middlesex, England: Glaxo Research (1977)
17. Leonhardt, H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
5. neubearbeitete Auflage
Thieme Stuttgart, 1977
18. Lithander, A., B. Lithander
The Passage of Parenteral Penicillin into the Cerebrospinal Fluid in
Bacterial Meningitis of Varying Genesis
Acta path. et microbiol. scand. 61, 597-604 (1964)
19. Marten, A., B. Klinger, M. Dessins-Kroon
Chloramphenicol-resistance in Hemophilus influenzae disease
Lancet 1: 702 (1973)
20. McCrumb, F.R., H.E. Hall, J. Imburg, A. Merideth, R. Helmhold,
J.B. Defillo, T.E. Woodward
Treatment of Hemophilus-Influenzae-Meningitis with Chloramphenicol
and other Antibiotics
JAMA 145, 469-474 (1951)
21. Meyer-Brunot, H.G., C. Schenk, K. Schmid, P. Spring, W. Theobald und
J. Wagner
Einige Aspekte zur Pharmakokinetik von Celospor^R, insbesondere
Liquorgängigkeit
Wiener med. Wschr. 125, Supp. 27, 6-12 (1975)
22. Norrby, R., J.E. Brorsson, S. Seeberg
Comparative Study of the In Vitro Antibacterial Activity of Cefoxitin,
Cefuroxime, and Cephaloridine
Antimicrob. Agents Chemother. 9, 506-510 (1976)
23. Norrby, R., R.D. Foord, J.D. Price, P. Hedlund
Pharmakokinetic and Clinical Studies on Cefuroxime
Proc. Roy. Soc. Med. 70 (Suppl. 9) 25-31 (1977)

24. Richmond, M.H.
Penicillinase-feste Penicilline und Cephalosporine
Dtsch. med. Wschr. 102, 1207-1210 (1977)
25. Rohen, J.W.
Funktionelle Anatomie des Menschen
Schattauer, Stuttgart-New York (1973)
26. Rolinson, G.N.
Amoxicillin - ein neues halbsynthetisches Penicillin
Fortschritte der klinischen Pharmakologie
Antib. 240, 7 (1974) S. 2-6
27. Rosin, H.
Antibiotika und Meningitis purulenta
München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg (1976)
28. Rosin, H., A. Nixdorf, I. Spira
Konzentrationsbestimmung von Antibiotika durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie: Chloramphenicol
Vortrag: Arbeitstagung der Dt. Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Mainz 2./3.10.1978
29. Ross, S., H. Bischoff, W. Preisser, and W. Orr
Some Observations on the Absorption and Excretion of Aureomycin and Chloramphenicol
J. Clin. Invest. 28, 1050 (1949)
30. Roy, T.E., E. Krieger, G. Craig, D. Cohen, G.A. McNaughton, N. Silverthorne
Studies on the Absorption of Chloramphenicol in Normal Children in Relation to the Treatment of Meningitis
Antibiotic and Chemoth. 2, 505-516 (1952)
31. Ryan, D.M., Cynthia H. O'Callaghan, and P.W. Muggleton
Cefuroxime, a New Cephalosporin Antibiotic: Activity in vivo
Antimicrob. Agents Chemother. Vol 9, 520-525 (1976)
32. Sack, K., U. Kaiser, B. Züllich
Experimentelle Untersuchungen zur Nierenverträglichkeit von Cefuroxime
Infection 5 Nr. 2, 92-94 (1977)
33. Schiefer, W.
Die operative Behandlung des Hirnabszesses
Zbl. Neurochir. Band 18, Heft 5/6, 332-348 (1958)
34. Schiefer, W. and M. Klinger
Aspects of Modern Brain Abscess Diagnosis and Treatment
Neurosurg. Rev. 1, 37-45 (1978)
35. Schoenbach, E.B., H.B. Spencer, and J. Monnier
Treatment of H. influenzae Meningitis with Aureomycin and Chloramphenicol
Am. J. Med. 12, 263-276 (1952)

36. Strausborgh, L.J., N.I. Girgis, I.A. Mikhail, D.C. Edmon, W.F. Miner, M.W. Yassin
Penetration of Amoxicillin into Cerebrospinal Fluid
Antimicrob. Agents Chemother. 14, 899 (1978)
37. Spyker, D.A., R.J. Rugloski, R.L. Vann, and W.M. O'Brien
Pharmakokinetics of Amoxicillin: Dose Dependence After Intravenous, Oral, and Intramuscular Administration
Antimikrob. Agents Chemother. 11, 132-141 (1977)
38. Thrupp, L.D., I.M. Leedom, D. Ivlev, P.F. Wehrle, B. Portnoy, A.W. Mathies
Ampicillin Levels in the Cerebrospinal Fluid during the Treatment of Bacterial Meningitis
Antimicrob. Agents Chemother. - 1965; 206-213 (1966)
39. Wallhäüßer, K.H.
Der Trend der mikrobiologischen Analytik zur Automation
Pharm. Ind. 34, 23-37 (1972)
40. Walter, A.M., L. Heilmeyer, H. Otten, M. Plempel und W. Siegenthaler
Antibiotika-Fibel
4. Auflage, Thieme Stuttgart (1975)
41. Wilkinson, D.P.J., B.H. Belohradsky, and W. Marget
Eine klinische Untersuchung von Cefuroxime bei Neugeborenen
Proc. Roy. Soc. Med. 70 (Suppl. 9), 183-187 (1977)

LEBENS LAUF

Am 6.11.1950 wurde ich als zweites von fünf Kindern des Zahnarztes Dr. Fritz Mayerhöfer und seiner Ehefrau Freyja Mayerhöfer, geb. Uhl in Parsberg/Opf. geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Parsberg, anschließend das Albrecht-Altdorfer-Gymnasium in Regensburg und das Willibald-Gluck-Gymnasium in Neumarkt/Opf. An letzterem legte ich am 19.06.1971 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes. Zum Wintersemester 1974/75 wechselte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg über, wo ich im Oktober 1977 das Staatsexamen bestand.

Vom 1.01.1978 bis 31.12.1978 war ich an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen als Assistenzärztin tätig.

Am 7.07.1978 heiratete ich den Arzt Dr. Roland Filipp. Meine Tochter Anja wurde am 12.12.1978 in Bayreuth geboren. Am 1.07.1980 werde ich die Facharztausbildung in Gynäkologie an der Frauenklinik Bayreuth beginnen.

Juni 1980

